

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
- MEDECINE -
U. E. R. ALEXIS-CARREL

Année 1977 - N° 564

LA CHOLESTASE GRAVIDIQUE
A propos de 24 observations

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 29 Novembre 1977
pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

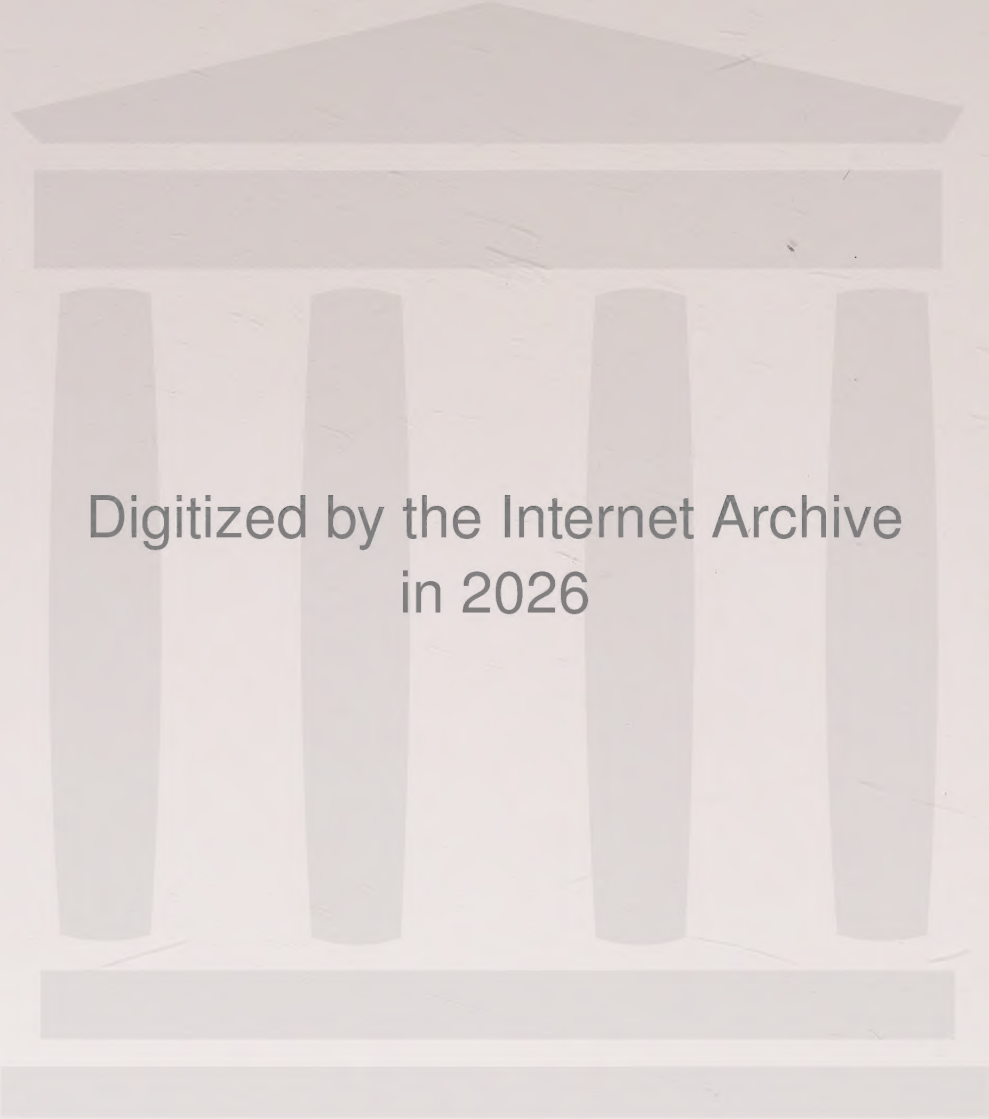
par

Jean-Marie PLAYE

Ancien Élève de l'École du Service de Santé des Armées de Lyon

né le 7 Novembre 1950

à SAINT-AMAND-LES-EAUX (Nord)



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41545306_0020

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
- MEDECINE -
U. E. R. ALEXIS-CARREL

Année 1977 - N° 564

LA CHOLESTASE GRAVIDIQUE

A propos de 24 observations

THESE

présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 29 Novembre 1977

pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

par

Jean-Marie PLAYE

Ancien Élève de l'École du Service de Santé des Armées de Lyon

né le 7 Novembre 1950

à SAINT-AMAND-LES-EAUX (Nord)

UNIVERSITE CLAUDE-BERNARD - LYON
- MEDICINE -
U. E. R. ALEXIS-CARRIEL

ANNEE 1973 - N° 24

LA CHOLESTÉRIE GRAVITIQUE
A propos de 24 observations



THÈSE

Présentée

à l'Université Claude-Bernard - LYON

et soutenue publiquement le 29 Mars 1974

par M. Jean-Pierre LAFITE

Docteur

en Médecine

Spécialité de Maladies Internes

Président du Jury : M. J. LAFITE

Membres du Jury : M. J. LAFITE, M. J. LAFITE, M. J. LAFITE

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON I

Président de l'Université : Monsieur le Professeur D. GERMAIN
Premier Vice-Président : Monsieur le Professeur E. ELBAZ
Deuxième Vice-Président : Monsieur B. ROUSSET
Troisième Vice-Président : Monsieur R. LOPEZ
Secrétaire Général : Monsieur J. RAMBAUD

UNITES D'ENSEIGNEMENT ET DE RECHERCHE DE L'UNIVERSITE

MEDICINE - GRANGE-BLANCHE - Directeur : Monsieur le Docteur B. SALLE (MCA)
ALEXIS-CARREL Directeur Monsieur le Professeur R. MORNEX
SUD-OUEST Directeur Monsieur le Professeur J. NORMAND
LYON-NORD Directeur Monsieur le Docteur J.P. NEIDHARDT
Directeur
Honoraire : Monsieur le Professeur A. BERTOYE

BIOLOGIE HUMAINE - Directeur : Monsieur le Docteur J.P. REVILLARD (MCA)

TECHNIQUES DE READAPTATION - Directeur : Monsieur le Docteur A. MORGON (MCA)

SCIENCES PHARMACEUTIQUES - Directeur : Monsieur le Professeur BIZOLLON

SCIENCES ODONTOLOGIQUES - Directeur:: Monsieur le Docteur R. VINCENT

INSTITUT REGIONAL D'EDUCATION PHYSIQUE ET SPORTIVE :

Président du conseil d'UER : Monsieur le Professeur R. GUILLET

Directeur : Monsieur A. MILLON

MATHEMATIQUES - Directeur : Monsieur le Professeur E. COMBET

PHYSIQUE - Directeur : Monsieur le Professeur J. DELMAU

CHIMIE ET BIOCHIMIE - Directeur : Monsieur le Professeur J. HUET

SCIENCES DE LA NATURE - Directeur : Monsieur le Professeur R. GINET

SCIENCES PHYSIOLOGIQUES - Directeur : Mademoiselle le Professeur J.F. WORBE

INSTITUT UNIVERSITAIRE ET TECHNOLOGIE N° 1 - Directeur : Mr le professeur B. POUVET

INSTITUT UNIVERSITAIRE ET TECHNOLOGIE N° 2 - Directeur : M.J. GALLET (Directeur
ENSAM)

OBSERVATOIRE - Directeur : Monsieur MONNET (Astronome Adjoint)

PHYSIQUE NUCLEAIRE - Directeur : Monsieur le Professeur GUSAKOW

MECANIQUE - Directeur : Mademoiselle le Professeur G. COMTE-BELLOT.

Examineurs de la Thèse :

- . Président : Monsieur le Professeur R. BRETTE
- . Assesseurs : Monsieur le Professeur P. MAGNIN
Monsieur le Professeur A. BEL
Monsieur le Professeur Agrégé B. SALLE

A MA FEMME,

Avec toute ma tendresse,

A NOTRE FILS GREGOIRE,

A MES PARENTS,

En témoignage de ma profonde affection,

A MA FAMILLE ET A MA BELLE-FAMILLE,

A TOUS MES AMIS.

A notre Président de thèse,

MONSIEUR LE PROFESSEUR R. BRETTE,

Il nous a fait l'honneur de nous confier ce travail et d'en assurer la présidence.

Qu'il trouve ici l'expression de nos remerciements et de notre profond respect.

A nos Juges,

MONSIEUR LE PROFESSEUR P. MAGNIN,

MONSIEUR LE PROFESSEUR A. BEL,

MONSIEUR LE PROFESSEUR AGREGÉ B. SALLE,

Nous les remercions de l'honneur qu'ils nous font en acceptant de juger ce travail.

Qu'ils trouvent ici l'expression de notre profonde gratitude.

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX,

A MONSIEUR LE MEDECIN GENERAL THALABARD,
*Commandant de l'Ecole du Service de Santé des
Armées de Lyon,*

A MONSIEUR LE MEDECIN CHEF SEPETJEAN,
*Commandant en second de l'Ecole du Service de
Santé des Armées de Lyon,*

AUX CADRES DE L'ECOLE DU SERVICE DE SANTE DES
ARMEES DE LYON,

A MESSIEURS LES DOCTEURS D. ROUHIER et M. BERLAND,

Leurs conseils et remarques nous ont été d'une
aide précieuse dans l'élaboration de ce travail.

Qu'ils trouvent ici l'expression de notre
profonde reconnaissance.

- P L A N -

I - INTRODUCTION

II - HISTORIQUE

III - METHODOLOGIE

IV - OBSERVATIONS

V - ASPECT MEDICAL

1. Données étiologiques

- a) Antécédents familiaux
- b) Antécédents personnels
 - . Médicaux
 - . gynécologiques et obstétricaux
- c) Fréquence
- d) Ethnie
- e) Age
- f) Groupe sanguin

2. Données cliniques

- a) Le prurit
- b) L'ictère
- c) Les autres signes

3. Données biologiques

A. Les tests de rétention

- a) Bilirubine
- b) Cholestérol
- c) Les phosphatases alcalines

- d) Les autres enzymes de la cholestase
- e) La rétention de la B.S.P.

B. Les tests d'inflammation

C. Les tests de cytolyse

D. Les tests d'insuffisance hépatocellulaire

E. Les autres examens paracliniques

- 1. Sels et acides biliaires sériques
- 2. L'antigène australia
- 3. La numération formule sanguine
- 4. La radiographie simple
- 5. Les radiographies biliaires par produit de contraste
- 6. La ponction biopsie du foie

4. *Les données évolutives*

VI - LE DIAGNOSTIC

1. *Le diagnostic positif*

2. *Le diagnostic différentiel*

- a) Ictères intercurrents
- b) Ictères propres à la grossesse

VII - L'ASPECT OBSTETRICAL

1. *La grossesse*

- 1) La pathologie associée
- 2) Les moyens de surveillance de la grossesse
 - A. Surveillance de la vitalité foetale
 - a) Dosages hormonaux
 - b) L'indice méconial
 - c) Les moyens physiques
 - B. Les critères de maturité foetale
 - 1. La radiographie foetale
 - 2. Etude du liquide amniotique

2. *L'accouchement*

- 1) Les moyens de surveillance
 - A) L'amnioscopie
 - B) Le monitoring
 - C) Etude des gaz du sang foetal
 - D) La couleur du liquide amniotique
- 2. Les modalités de l'accouchement
 - A) Modes de début
 - B) Modalités d'expulsion
- 3. Etat de l'enfant à la naissance
 - A) Score d'Apgar
 - B) Réanimation
 - C) Mensurations et maturité

4. Délivrance

- A) spontanée
- B) interventions au moment de la délivrance

5. Devenir de l'enfant

- A) suites favorables
- B) complications

6. Le pronostic

- A) maternel
- B) foetal

7. Conduite à tenir

- A) traitement de la cholestase
- B) le traitement de la menace d'accouchement prématuré
- C) prévention de la détresse respiratoire.

VIII - DISCUSSION

A. *L'aspect médical*

B. *L'aspect obstétrical*

IX - PATHOGENIE

X - CONCLUSIONS

XI - BIBLIOGRAPHIE

Chapitre I :

- I N T R O D U C T I O N -

Nous avons réalisé, à partir des dossiers de la clinique obstétricale de l'Hôpital Edouard Herriot à Lyon (service du Pr. MAGNIN), une étude portant sur les années 1971 à 1975, de la cholestase intra-hépatique de la grossesse. Ce syndrome est caractérisé par la survenue, au cours du troisième trimestre de la grossesse, d'un prurit, suivi ou non d'un ictère, associé à des signes biologiques de cholestase. Ce syndrome a tendance à récidiver au cours des grossesses ultérieures chez une même malade.

Les points importants de ce travail seront :

- . l'affinement du diagnostic, à partir des données cliniques, biologiques et évolutives ;
- . la surveillance de la grossesse et de l'accouchement, car il semble bien que dans ce syndrome, classiquement décrit comme bénin pour la mère et pour l'enfant (SHERLOCK -84-, BARNES cité par REID -73-, BERTRAND -7-, JOHNSON cité par FREXINOS -34-), les risques de prématurité et de mort néo-natale soient particulièrement importants et sont pris en considération par nombre d'auteurs (REID -73-, PERREAU et ROUCHY -69-, BLANC -8-, FRIEDLAENDER -35-).

Nous avons donc étudié le pronostic maternel et foetal dans notre série et essayé d'en dégager une conduite à tenir obstétricale.

Ce travail comporte quatre parties :

1. Les différentes observations et tableaux les résumant ;
2. L'aspect médical, avec étude des données étiologiques, cliniques, biologiques et évolutives de la cholestase, et d'où nous essayerons de préciser les critères de diagnostic ;
3. L'aspect obstétrical des observations, avec la surveillance de la grossesse et de l'accouchement ;
4. D'où nous dégagerons le pronostic foetal et maternel, tant au niveau de la surveillance que du traitement préventif des accouchements prématurés et de la cholestase.

Chapitre II :

- H I S T O R I Q U E -

La première description d'ictère gravidique récidivant est attribuée à HOFFMAN, cité par MEUNIER, en 1872 et formulée comme telle :

"Une jeune femme laquelle à chaque grossesse devenait ictérique peu de temps avant d'accoucher..."

AHLFELD rapporte la première observation détaillée en 1881 en employant le terme "icterus gravidarum".

En 1935, VIGNES réalise le premier travail d'ensemble en rassemblant les quelques cas épars de la littérature. Jusqu'aux années 1950, une trentaine de cas isolés furent décrits.

Puis, vinrent les études de PERREAU, qui en 1953 décrivit le premier le mécanisme de cholestase intra-hépatique, SVANBORG et THORLING, en 1953 et 54 firent la description de la première attaque, c'est à dire de la forme non récurrente de la même maladie.

ARFEWDSOON, en 1954, individualise le prurit récidivant de la grossesse comme étant une forme fruste de la cholestase.

Les premières ponctions-biopsies du foie, dans ce syndrome, furent réalisées par LJUNGREN en 1956 et GROS en 1958. En 1964, apparition des premiers cas d'ictères sous oestro-progestatifs, décrits par IKONEN et ADLERCREUTZ chez des femmes ayant fait auparavant une cholestase gravidique.

Les publications sur ce sujet se multiplient d'ailleurs au fil des ans, récidive de ce syndrome de cholestase sous oestro-progestatifs chez des femmes ayant fait une cholestase pendant leur grossesse (BOAKE, HOLZBACH et SANDERS, CARLSTROM en 1965). En 1966, paraît une importante étude d'HAEMMERLI (40) qui collige 132 cas d'ictères récidivants de la grossesse dans une étude sur les ictères gravidiques. Les travaux sur ce sujet sont surtout scandinaves et chiliens et il faut citer :

- . FURHOFF (36-37) en 1973 et 74, a repris les cas originellement publiés par THORLING ;
- . SVANBORG, JOHNSON et SAMSIOE ont fait paraître toute une série d'articles en 1975 sur les relations avec les lipides, les acides gras, les acides et sels biliaires.... dans la cholestase gravidique récidivante (48-49-50-80-82-83).

Il faut également faire mention des travaux des chiliens REYES et RIBALTA (74-75) dans leur pays où la cholestase gravidique récidivante semble très fréquente.

Les dénominations employées :

Les auteurs anciens ne faisaient pas de différence avec les ictères de coïncidence.

Puis apparition des termes : idiopathique et cholestase, ayant trait au mécanisme de l'atteinte.

Parmi les dénominations employées, il faut citer les termes :

- . de cholestase de la grossesse (JOHNSON),
- . d'ictère idiopathique de la grossesse (BROWN),
- . d'hépatose gravidique (SVANBORG),
- . de cholestase intra-hépatique de la grossesse (HAEMMERLI),
- . d'ictère récidivant de la grossesse (PERREAU),
- . d'ictère récidivant au cours des grossesses successives (PAVEL),
- . d'hépatose cholestatique de la grossesse (BERTRAND).

Nous utiliserons, au cours de cette étude, le terme de cholestase récidivante gravidique (C.R.G.).

Chapitre III :

- M E T H O D O L O G I E -

Nous avons donc recherché les dossiers des patientes dont les grossesses avaient été manquées par une cholestase dans les années 1971 à 1975, dans le service d'obstétrique de l'hôpital Edouard Herriot. Cette recherche a été effectuée à l'aide de fiches perforées, comportant un résumé de l'observation prise pour chaque patiente entrée à la clinique obstétricale.

Nous n'avons gardé, dans ces dossiers, que ceux qui comportaient suffisamment de données cliniques, biologiques et évolutives pour évoquer le diagnostic de cholestase gravidique.

La somme de ces observations intéresse 19 femmes et 21 grossesses entre 1971 et 1975. Dans le même temps, le service a réalisé 15.000 accouchements. Nous avons également utilisé pour la comparaison des paramètres obstétricaux de nos patientes atteintes de C.R.G., et de celles qui ne l'étaient pas, un dossier informatique, traitant tous les accouchements de l'année 1975 et servant ainsi de référence.

Ce dossier nous a été aimablement fourni par Messieurs SERVETTI et BIRON du service informatique des Hôspices civils de Lyon.

La première partie de ce travail comporte :

- . la relation des différentes observations retenues ;
- . quatre tableaux résumant les différents paramètres étudiés : étiologiques, cliniques, biologiques, obstétricaux et thérapeutiques.

Chapitre IV :

- O B S E R V A T I O N S -

- Observation n° 1 : Mme GER... (1770/75)

Aucun antécédent n'est noté pour cette malade dont c'est la première grossesse. Le début de celle-ci se passe tout à fait normalement. A la trente deuxième semaine d'aménorrhée est notée l'apparition d'un prurit gênant, généralisé, sans signe accompagnateur. La hauteur utérine est à 27 cm. B.C. et M.F. sont perçus. La T.A. est à 12/6.

Un traitement, mis en route par le LEGALON, reste sans effet, mais la malade est soulagée par l'EMGE.

Les examens pratiqués montrent une numération formule sanguine normale, une bilirubinémie à 8 mg (sous forme libre). Des S.G.P.T. à 168 (normale < 42). La malade est revue un mois plus tard, col fermé, H.U. 32, B.C. et M.F. sont perçus.

Elle rentre en salle de travail à la quarantième semaine, avec des contractions irrégulières, le col est dilaté à un doigt. La T.A. est à 16/10. Les membranes rompues spontanément révèlent un liquide méconial. L'enregistrement du R.C.F. montre un ralentissement précoce, et l'on pratique une recherche des gaz du sang foetal par méthode de SALING. La dilatation est à 3 cm.

En raison de la tension artérielle à 16/10, a été mis en place un cocktail lytique (en perfusion I.V.)

Cinq heures après l'entrée, la dilatation reste inchangée. La T.A. ne baisse pas. Le P.H. de l'enfant est passé de 7,38 à 7,26. Le R.C.F. est toujours perturbé. Une césarienne est décidée. Celle-ci permet l'extraction d'une fille de 3.110 g. score d'Apgar 7 à la naissance, pH artère ombilicale 7,27, de la veine 7,3 l. Le score de l'enfant passe à 3 à la deuxième minute, elle reçoit une oxygénation au masque puis est intubée. Une réanimation métabolique par sérum bicarbonaté et glucosé a été mise en route. Le score d'Apgar à la quinzième minute est de 10.

L'enfant est transité en unité de néo-natalogie, mis sous couveuse, en perfusion par cathéter artériel. Des prélèvements sont pratiqués qui reviennent négatifs. Le lendemain l'enfant ne présente rien de particulier, mise au sein, retourne à la maternité. On conclut à une asphyxie périnatale chez un nouveau né par césarienne sans complication.

Les examens pratiqués à la mère, au quatrième jour après l'accouchement, montrent des tests hépatiques normaux : bilirubinémie = 7 mg/l (conjuguée = 5) S.G.O.T. = 62 (N < 42) S.G.P.T. = 30 (N < 42).

Des phosphatases alcalines pratiquées au onzième jour montrent un taux de 270 mUI/ml (N < 150).

Elle est revue un mois après l'accouchement, le prurit a disparu, les examens biologiques sont négatifs.

- *Observation n° 2 : Mme MAT... (1876/74)*

On relève, dans les antécédents de cette malade d'origine espagnole âgée de 28 ans, une primo-infection tuberculeuse cinq ans auparavant, traitée six mois, et une pyélonéphrite l'année précédente. Le début de cette première grossesse est marqué par un accident allergique au BACTRIM à la dix septième semaine, l'on notait des leucorrhées purulentes, un examen cytot bactériologique urinaire négatif.

A la trente-troisième semaine, apparition d'un prurit intense, gênant entraînant une insomnie. Pas d'autres signes accompagnateurs. Hospitalisée à la trente-septième semaine, insomnie, lésions de grattages, on note un sub-ictère conjonctival, foie et rate sont non palpables. Bilirubinémie 14 mg/l (conjuguée = 10 mg) ; cholestérol sérique = 3,35 g/l ; S.G.O.T. = 36 ; S.G.P.T. = 65 (N < 42) ; phosphatases alcalines = 230 mUI/l (N < 150) ; tests hépatiques négatifs. La recherche de l'antigène Australia s'avère négative. La H.U. est de 28 cm, B.C. et M.F. sont perçus. Oestriol urinaires 10.980 microg/24 h, Coefficient oestrogénique 9, normaux pour l'âge de la grossesse.

La mère sort avec HEPALIDINE^R, POLARAMINE^R, CUEMID^R et régime hépatique. Revue dix jours plus tard, on note la persistance d'un prurit sans ictère. Traitement = 2 cp CORTANCYL/jour pendant dix jours puis 1 cp/j + PHENERGAN^R. Elle entre en salle de travail six jours plus tard, quarantième semaine. Dilatation à deux doigts, contractions rythmées. H.U. 31 cm. T.A. : 12. Mise sous monitoring. Trois heures après l'admission : rupture artificielle des membranes, on note un liquide méconial, on enregistre quelques ralentissements précoces ne se répétant pas. Des gaz du sang pratiqués à la mère et l'enfant reviennent normaux. Anesthésie péridurale. Sept heures après l'admission : dilatation complète. Accouchement d'un garçon de 2.820 g. Apgar 10 à 1'. Délivrance normale d'un placenta complet de 480g.

L'enfant mesure 47 cm, P.C. 43 cm. L'évolution post natale immédiate est excellente. L'examen, pratiqué après la naissance, révèle une cryptorchidie, un mois plus tard les testicules sont descendus.

Ce prurit de la mère disparaît dans les suites de couches, une nouvelle bilirubinémie est à 8 mg/l (conjuguée = 3).

La recherche de l'antigène Australia s'avère négative pour l'enfant.

- Observation n° 3 : Mme BET... (667/74)

Cette malade de 20 ans, originaire de la réunion, ne présente pas d'antécédents particuliers. Depuis le début de cette première grossesse, elle a présenté :

- . un amaigrissement de 2 kgs en début de grossesse en raison de vomissements, calmés ensuite par le PRIMPERAN^R

A la dix-septième semaine, apparition d'un prurit généralisé prédominant aux extrémités, partiellement calmé par le DOXERGAN. A la dix-neuvième semaine, métrorragies et douleurs pelviennes d'où hospitalisation.

On note un sub-ictère conjonctival. Le soir disparition des douleurs et des métrorragies, le sang provient de l'utérus. On pratique donc une placentographie qui révèle un placenta en place, mais une grossesse gemellaire.

Bilan pratiqué : T.P. = 75 % ; S.G.O.T. = 25 ; S.G.P.T. = 13 ; phosphatases alcalines = 325 (N < 150) ; cholestérol = 3,35 g/l ; tests hépatiques négatifs. Un bilan de coagulation complet est pratiqué, le résultat est normal.

A la vingt-et-unième semaine : H.U. 25 ; M.F. et B.C. sont perçus ; col effacé ; poche bombée ; enregistrement simple pratiqué sans anomalies. Le lendemain, hémorragies, arrive à D.C. en salle de travail. Rupture de la membrane. Liquide amniotique méconial, plus hydramnios. Expulsion spontanée de deux fœtus de 480 et 380 g. Délivrance normale complétée par une révision utérine qui ramène quelques débris placentaires.

A la fin de la première semaine après l'accouchement, l'ictère fonce, les urines deviennent acajou, les phosphatases alcalines sont à 425 mUI/ml (N < 150), S.G.O.T. et S.G.P.T. normales ; bilirubinémie 38 mg (29 mg : conjuguée) ; cholestérol 3,55 g/l. La recherche d'antigène Australia est négative.

Un mois et demi plus tard, ictère et prurit ont complètement régressé, un nouveau bilan est négatif.

Une cholecystographie par voie orale est pratiquée qui confirme l'absence d'obstacles sur les voies biliaires.

- Observation n° 4 : Mme AMO... (2073/73)

Cette jeune malade de 18 ans, d'origine tunisienne, ne présente aucun antécédent particulier.

Le début de cette première grossesse a été marqué pour une laparotomie médiane exploratrice par suspicion de G.E.U., elle n'a rien montré.

Deuxième hospitalisation au troisième mois pour vomissements ; hoquet et brûlures épigastriques. La malade ne vomit pas dans le service.

A la vingt-troisième semaine : apparition d'un prurit généralisé ; bilirubinémie 14 mg (conjuguée = 4), T 1/2 = 9 minutes à la clearance de la B.S.P. (N = 4 à 5 minutes). ; S.G.O.T. = 91 ; S.G.P.T. = 120 (N < 42) ; oestriols urinaires 2.770 microg/24 h ; coef. oest. 33 ; sort avec traitement.

Revient à la vingt-septième semaine : vomissements, hoquet, amaigrissement de 2 kgs sans signe de déshydratation ; bilirubinémie 20 mg (conjuguée = 12) ; phosphatases alcalines 365 (N < 150) ; S.G.O.T. 280 ; S.G.P.T. 216 ; réteption nette de la B.S.P. avec T 1/2 = 11 minutes ; traitement par POLARAMINE.

Revient à la trente-deuxième semaine : oestriols 9.975 microg/24 h. coefficient oest. = 23 ; recherche d'antigène australia négative.

Revue à la trente-sixième semaine : H.U. 27 ; B.C. et M.F. sont perçus le prurit a disparu.

Rentre en salle de travail à la quarantième semaine : H.U. = 29 ; B.C. et M.F. + ; T.A. 13 ; la dilatation s'effectue en six heures, sans problème. Rupture spontanée à huit centimètres, liquide clair. Naissance d'une fille dont le score d'Apgar est 10 à la première minute.

Délivrance normale d'un placenta de 430 g. paraissant complet.

L'enfant pèse 3.250 g., mesure 50 cm, P.C. = 36 cm. Evolution post natale immédiate excellente.

L'examen pratiqué au troisième jour de vie ne révèle aucune anomalie. La recherche d'antigène australia chez l'enfant s'avère négative.

Il n'y a plus de prurit chez la mère depuis la trente-sixième semaine. Les transaminases, la bilirubine et les tests hépatiques pratiqués après l'accouchement sont normaux.

- Observation n° 5 : Mme MAE... (1514/72)

Agée de 26 ans, sans antécédents particuliers, cette première grossesse se déroule sans grand problème, le cinquième mois est marqué par des sciatalgies et des pertes blanches.

A la trente-et-unième semaine : apparition d'un prurit généralisé accompagné d'urines foncées, pas d'épisode fébrile, pas d'asthénie ni de troubles digestifs. Hospitalisée à la trente-quatrième semaine : apparition d'un sub-ictère conjonctival.

Le bilan montre des phosphatases alcalines à 210 mUI/ml ; cholestérol 3,20 g/l ; S.G.O.T. 208 UI/ml ; S.G.P.T. 205 mUI/ml ; tests hépatiques normaux. Recherche de sels et pigments biliaires négative. T.P. = 41 %.

Les oestriols urinaires sont à 4.625 microg/24 h ; coefficient oest. = 8 ; normaux pour l'âge de la grossesse. Sortie avec HEBUCOL et SORBITOL. H.U. = 28 cm ; B.C. et M.F. sont perçus.

Rentre à la trente-septième semaine : H.U. = 26 cm ; B.C. = 160 ; dilatation 4 cm ; contractions rythmées. La rupture artificielle révèle un liquide méconial. Le rythme cardiaque foetal sous monitoring est normal. Deux heures après l'entrée : dilatation complète ; accouchement spontané d'une fille vivante de 2.450 g. qui crie de suite ; Apgar 8 à une minute, légère cyanose. Délivrance normale d'un placenta de 670 g. envoyé au laboratoire. L'enfant est une fille prématurée de trente-sept semaines, taille 47,5 cm P.C. = 32. Le score d'Apgar remonte à 10 à la troisième minute sans manoeuvre de réanimation. Le pH = 7,37.

L'enfant est transféré en unité de néo-natalogie en raison du risque infectieux (liquide méconial et fétide).

L'examen est normal hormis une légère hypotonie axiale, des prélèvements sont effectués avant la mise sous antibiotiques. La radio pulmonaire montre des opacités para cardiaques droites, témoignant d'une inhalation méconiale. Les prélèvements reviennent stériles, l'évolution est favorable. Sortie de l'enfant avec examen clinique normal.

Le prurit de la mère disparaît dans les suites de couches immédiates. Elle conserve un léger sub-ictère.

Un bilan pratiqué le lendemain de l'accouchement : bilirubinémie : 10 mg (= libre) ; transaminases encore un peu augmentées ; phosphatases alcalines = 87 mUI/ml.

Revue trois semaines après l'accouchement : le sub-ictère a disparu, les transaminases sont normales ; bilirubine 5 mg ; phosphatases 80.

L'examen bactériologique et anatomopathologique du placenta est normal "placenta fonctionnel sans anomalie". Prélèvements bactériologiques négatifs. La recherche de l'antigène australia s'est avérée négative chez la mère et chez l'enfant.

- Observation n° 6 : Mme HEN... (1811/72

Cette femme de 38 ans ne présente pas d'antécédents particuliers. En 1972, il s'agit de sa sixième grossesse, les quatre premières en 1962, 63, 65 et 69 se sont déroulées normalement, elle a présenté une fausse couche spontanée en 1971.

Le début de cette grossesse est marquée par une menace de fausse couche au deuxième mois, accompagnée d'une infection génitale, rapidement jugulée par le repos et la TERRAMYCINE^R.

A la trente-deuxième semaine : apparition d'un prurit intense, généralisé avec asthénie, selles décolorées et urines foncées. Traité par DOXERGAN, le prurit persiste et elle est hospitalisée à la trente-sixième semaine pour un bilan : T.P. = 100 % ; sels et pigments biliaires urinaires - ; tests hépatiques normaux ; S.G.O.T. = 53 ; S.G.P.T. = 57 (N < 42) ; phosphatases alcalines 375 (N < 150) ; bilirubine 15 mg/l (9 = conjuguée).

Traitement par THERALENE^R, HEBUCOL^R, SURBITOL^R et PATELEN^R qui calment un peu le prurit.

Dosages hormonaux normaux pour l'âge de la grossesse, oestriols : 15.330 microg/24 h. coefficient 11.

La malade est revue à la trente-neuvième semaine, le prurit a diminué. La H.U. est à 34 cm.

Admise à la quarante-et-unième semaine, pas de température, T.A. normale mais présence d'oedèmes et traces d'albumine. La dilatation complète est obtenue en deux heures, le liquide amniotique était clair.

Accouchement spontané d'un garçon de 3.740 g., score d'Apgar 10 à la première minute.

Placenta de 850 g. paraissant complet, une révision utérine est pratiquée secondairement pour inertie utérine, elle ramène quelques caillots.

L'évolution post natale immédiate de l'enfant est excellente, il mesure 52 cm, périmètre crânien 35 cm. L'examen pratiqué au sixième jour est entièrement négatif.

Pour la mère le prurit disparaît dans la semaine qui suit l'accouchement, une nouvelle bilirubine est à 4 mg/l. Pas de complications dans les suites de couches.

- *Observation n° 7 : Mme SAU... (463/74)*

Cette femme de 25 ans est hospitalisée aux alentours de la trente-quatrième semaine de sa deuxième grossesse pour grossesse gémellaire de terme imprécis. Pas d'antécédents particuliers, premier accouchement en 1970 sans problème.

A l'entrée, l'état général est bon, la hauteur utérine 30 cm, B.C. et M.F. sont perçus, la radio foetale montre des points de BECLARD, les oestriols urinaires sont à 18.600 microg/24 h, coefficient oestrogénique = 9, l'hormone lactogénique placentaire est à 7,7 µg/ml (N entre 4 et 10).

Il s'agit d'une grossesse de 36-37 semaines, confirmée par la mesure du diamètre bipariétal. Quatre jours plus tard : apparition d'un ictère conjonctival intense avec urines foncées, prurit. Il n'existe pas d'hépatomégalie, ni de douleurs de l'hypocardie Dt. Test hépatiques normaux, T.P. = 100 % ; phosphatases alcalines 320 mUI/ml ; S.G.O.T. 12 ; S.G.P.T. 14 (N < 42) ; cholestérol 3,5 g/l. Recherche de sels et pigments biliaires négative.

Entre en salle de travail six jours plus tard, pour contractions rythmées et dilatation à 4 cm, la dilatation complète, après rupture artificielle des membranes, est obtenue en deux heures. Le liquide amniotique est clair. Accouchement spontané d'un garçon de 1.500 g. score d'Apgar 10 à une minute ; dix minutes plus tard, rupture de la deuxième poche liquide clair, expulsion spontanée d'un deuxième garçon de 2.540 g. score d'Apgar 10 à une minute.

Délivrance normale d'un placenta bichorial , bianniotique paraissant incomplet, d'où révision utérine sous A.G. qui ramène quelques caillots.

Le premier enfant, dysmature de 1.500 g., taille 40 cm, P.C. 38 est transféré en unité de néo natalogie. La période néo natale est sans incident. Il présente au sixième jour un ictère physiologique, la bilirubine ne dépasse pas 7 mg %. Il est transfusé en raison d'une petite anémie normochrome avec 45 ml de sang. Sort de couveuse trois semaines après l'accouchement. Bon état général, examen négatif.

Le deuxième enfant de 2.540 g. mesure 45 cm, P.C. = 32 cm, est également envoyé en néo natalogie, où il restera 24 heures, ne présentant rien de particulier.

Il fera un petit ictère physiologique avec bilirubine à 10,3 au sixième jour. Reprise du poids de naissance en neuf jours. Examen clinique normal.

La recherche de l'antigène australia est négative chez la mère et chez l'enfant.

Trois jours après l'accouchement, le prurit et l'ictère de la mère s'atténuent, les urines s'éclaircissent, les examens pratiqués sont normaux. Pas de complications dans les suites de couches.

- *Observation n° 8 : Mme BAC... (684/74)*

Agée de 28 ans, cette malade a présenté une pleurésie tuberculeuse à l'âge de 15 ans, on ne note pas d'autres antécédents. Le début de la grossesse coïncide avec l'arrêt d'oestroprogestatifs (STEDIRIL) en raison d'une prise de poids excessive. Il s'agit de sa troisième grossesse, les deux précédentes, 1969 et 1971, se sont bien déroulées, accouchement à terme de deux garçons de 3.220 g et 3.800 g.

Le début de cette grossesse s'est passé sans problèmes. A la trente sixième semaine : apparition d'un prurit important avec lésions de grattage.

Hospitalisée à la quarantième semaine, le prurit s'accompagne d'hématomes sous cutanés.

Phosphatases alcalines 400 (N < 150) , bilirubine 13 mg (= conjuguée) ; cholestérol 3 g/l ; S.G.O.T. 460 ; S.G.P.T. 410 ; très augmentées. Un bilan de coagulation ne montre rien d'anormal.

Le lendemain : H.U. 33 cm, B.C. et M.F. perçus ; contractions rythmées, dilatation à 3 cm à l'entrée en salle de travail. Rupture des membranes révèle un liquide teinté, une heure plus tard, arrive à la dilatation complète, expulsion spontanée d'un garçon de 4.160 g. qui crie de suite.

Délivrance spontanée d'un placenta de 800 g. paraissant complet.

L'enfant mesure 52 cm, 36 cm de P.C. Evolution post natale immédiate excellente.

L'examen réalisé au quatrième jour ne relève aucune anomalie.

Lorsque la mère sort au cinquième jour avec décharge, le prurit a commencé à disparaître.

La contraception désirée par la malade est conseillée par stérilet.

- Observation n° 9 : Mme BON... (2040/74)

Agée de 30 ans, cette malade est vue pour la première fois dans le service à la trente deuxième semaine de sa deuxième grossesse. La première grossesse s'est déroulée normalement, accouchement à terme en 1967 d'une fille de 3.300 g.

A sa première visite, elle présente un prurit apparu deux semaines plus tôt, généralisé, sans signes accompagnateurs, et l'on note un sub-ictère conjonctival. La numération formule sanguine est normale, M.F. et B.C. sont perçus.

Bilirubine : 18 mg/l (10 mg = conjuguée) ; phosphatases alcalines : 450 mUI/ml (N < 150) ; cholestérol 2,8 g/l ; S.G.O.T. 250 ; S.G.P.T. 330 augmentées. T.P. = 100 %. On relève la présence de sels et pigments biliaires dans les urines.

A la trente-sixième semaine : oestriols urinaires 21.450 microg/24h. coefficient 5_R (chiffres normaux pour l'âge de la grossesse). Malgré le traitement SORBITOL^R, PREORTAN^R injectable, prurit et ictère persistent.

A la trente-huitième semaine : contractions régulières, dilatation à 3-4 cm, la D.C. (sous monitoring) est obtenue en cinq heures, après rupture artificielle des membranes, le liquide amniotique est teinté.

En raison du ralentissement précoce et du liquide teinté, on pratique une étude des gaz du sang foetal par la méthode de SALING, les résultats reviennent normaux.

Dix minutes après la D.C., accouchement spontané d'un garçon de 3.240 g. score d'Apgar 10 à la première minute.

Délivrance normale d'un placenta complet de 600 g. Révision utérine en raison d'une hypotonie, elle ramène quelques caillots.

L'enfant mesure 51 cm, a un P.C. de 35 cm. L'examen pratiqué révèle un enfant à terme, sans aucun signe particulier.

On note, au quatrième jour, un ictère physiologique, la bilirubinémie ne dépasse pas 12 mg.

L'enfant sort au quatrième jour, poids 3.210 g. Examen clinique négatif.

Le prurit de la mère disparaît dans les suites immédiates et il persiste un léger sub-ictère, bilirubine 10 mg (6 = conjuguée), cholestérol 2,3 g/l.

La mère est revue un mois après l'accouchement, le sub-ictère a disparu.

La recherche de l'antigène australia s'est avérée négative pour la mère et pour l'enfant.

Une nouvelle grossesse, deux ans plus tard, débutée sur stérilet se passera sans complications, accouchement normal.

- *Observation n° 10 : Mme PAU... (1424/74)*

On relève, dans les antécédents de cette malade de 35 ans, un abcès du sein opéré trois ans auparavant (1971) et une infection urinaire en 1973. Les quatre grossesses précédentes en 1957, 65, 67 et 69 se sont déroulées sans problème. Elle a pris un oestroprogestatif en discontinu deux ans auparavant et, à cette occasion, avait été pratiqué un bilan hépatique qui s'était révélé normal.

Le début de cette grossesse se déroule sans problème et c'est à la trente cinquième semaine qu'apparaît un prurit généralisé sans signes d'accompagnements. La H.U. est de 31 cm, M.F. et B.C. sont perçus. Bilirubine 20 mg (conjuguée = 8), phosphatases alcalines 330 mUI/ml, cholestérol = 2,7 g/l ; tests hépatiques normaux. La POLARAMINE^R atténue légèrement le prurit.

A la trente neuvième semaine : contractions rythmées, arrive avec une dilatation de 3 cm. La rupture des membranes est provoquée à 6 cm de dilatation, liquide amniotique clair, arrive à D.C. une heure plus tard.

Accouchement spontané d'un garçon vivant de 3.240 g. score d'Apgar 10 à une minute. La délivrance se fait de façon spontanée, placenta de 760 g. complet.

L'enfant mesure 46 cm, P.C. 34 cm, pas de réanimation à la naissance. L'examen pratiqué au cinquième jour ne montre rien d'anormal.

La mère voit son prurit disparaître complètement en six jours, un bilan hépatique pratiqué trois semaines après l'accouchement est négatif.

L'enfant sort au septième jour de vie à 3.100 g. en bonne santé.

- *Observation n° 11 : Mme FAB... (1029/72)*

La première grossesse de cette patiente s'est déroulée sans problème (1970), l'accouchement par contre a été provoqué et il est noté une extraction par forceps (mais de cause inconnue, l'accouchement ayant eu lieu dans un autre hôpital).

Elle a présenté, à l'âge de 12 ans, un ictère étiqueté hépatite virale sur lequel nous n'avons aucun renseignement clinique ou biologique.

Le début de cette deuxième grossesse a été marqué, au quatrième mois, par un syndrome douloureux abdominal avec pertes sanguines, traité à Sallanches par repos, PROGESTERONE et DISTILBENE^R ; tout est rentré rapidement dans l'ordre.

Elle présente un prurit depuis la trente quatrième semaine, prurit intense, asthénie, et l'on note, à la trente sixième semaine, un ictère cutanéomuqueux. Elle est hospitalisée pour bilan, mise sous protecteurs hépatiques (PATELEN^R, SORBITOL^R) T.P. = 100 % ; tests hépatiques normaux ; recherche d'antigène australia négative ; phosphatases alcalines 370 mUI/ml ; cholestérol 2,5 g/l ; bilirubine 28 mg (dont 14 conjuguée) ; oestriols : 8.633 microg/24h. coefficient oest. 10 normal pour l'âge de la grossesse.

Rentre en salle de travail à la quarantième semaine, arrive à dilatation complète, la H.U. = 33 cm, B.C. et M.F. sont perçus. La rupture artificielle révèle un liquide jaunâtre. Le rythme cardiaque foetal est normal. Accouchement spontané d'un garçon de 3.740 g. score d'Apgar 10 à une minute. Délivrance normale d'un placenta de 840 g. envoyé en anatomopathologie en raison d'un "foetus compressus".

L'enfant mesure 55 cm, P.C. = 36 cm. Evolution post natale immédiate excellente.

Au cinquième jour de vie : apparition d'un ictère physiologique avec bilirubine à 9,9 mg %. Pas d'incompatibilité.

A l'examen de la mère, quinze jour plus tard, on ne note plus ni ictère, ni prurit, qui ont disparu dans les suites de l'accouchement. Bilirubine 7 mg ; cholestérol 2,5 g/l ; phosphatase normales.

- *Observation n° 12 : Mme BRA... (2457/71)*

Cette malade de 26 ans, d'origine portugaise, ne présente pas d'antécédents particuliers, ses quatre premières grossesses se sont déroulées normalement et l'on sait que les quatre enfants faisaient plus de 4 kgs à la naissance.

Le début de cette cinquième grossesse se déroule normalement. En raison des antécédents et d'une prise de poids de 8 kgs au sixième mois, on établit une courbe d'hyperglycémie provoquée qui révèle un prédiabète. La malade est mise au régime.

A la trente sixième semaine : apparition d'un prurit intense gênant, accompagné d'un léger sub-ictère. Hospitalisée pour bilan, on note à l'entrée (trente septième semaine) un ictère cutanéomuqueux, un prurit intense, des urines foncées. Un bilan est pratiqué, révélant un ictère cholestatique avec phosphatases alcalines 450 mUI/ml (N < 150), bilirubinémie 59 mg (conjuguée 31 mg), transaminases augmentées S.G.O.T. 255, S.G.P.T. 285 ; tests hépatiques négatifs, cholestérol 3,5 g/l. On note la présence de sels et pigments biliaires

dans les urines. La numération formule sanguine est normale. La malade est mise sous protecteurs hépatiques et SANDOSTENE^R. Un déclenchement par bougie de KRAUSE est pratiqué.

A la trente neuvième semaine, admise en salle de travail avec contractions rythmées à trois minutes et dilatation de 3 cm. Arrive à D.C. en six heures. La rupture des membranes avait révélé un liquide méconial. L'accouchement d'un garçon de 4.080 g. qui crie de suite est spontané. La délivrance est normale, placenta de 780 g.

L'enfant présente une légère cyanose à une minute, à la troisième minute, le score d'Apgar est à 10. La taille de l'enfant est de 55 cm, P.C. = 37. Evolution immédiate excellente. Glycémie et transaminases pratiquées sur sang du cordon se révèlent normales. L'examen clinique, au deuxième jour de vie, est négatif. Au quatrième jour : apparition d'un ictère physiologique atteignant 7,9 mg % de bilirubine. Pas d'incompatibilité. Suites favorables.

La mère commence à déjaunir deux jours après l'accouchement et des examens pratiqués au vingt-et-unième jour montre une bilirubine à 14 mg (avec présence de bilirubine conjuguée). Transaminases et phosphatases sont normales. Le prurit et l'ictère ont disparu.

- Observation n° 13 : Mme BEJ... (2740/71)

Cette malade, âgée de 40 ans, mère de six enfants, est d'origine tunisienne. Ses accouchements se sont déroulés normalement mais on note le fait que tous les enfants pesaient plus de 4 kgs à la naissance. Depuis trois ans, Mme BEJ... a fait deux fausses couches spontanées suivies d'un curetage aux deuxième et troisième mois de grossesse.

On ne note pas d'antécédents médicaux particuliers mais une obésité importante (90 kgs).

Le début de cette grossesse (la neuvième donc) s'est déroulé normalement.

A la vingt-huitième semaine : apparition d'un prurit généralisé gênant la malade, avec urines légèrement colorées sans autres signes d'accompagnement.

En raison des antécédents et de l'obésité, on pratique une hyperglycémie provoquée qui est perturbée.

Hospitalisation à la trente-et-unième semaine pour bilan de vitalité. A l'entrée, on retient un sub-ictère conjonctival, un prurit avec lésions de grattage. Les urines sont décolorées, les selles normales. T.A. 13 ; H.U. : 28 difficile à chiffrer en raison du pannicule adipeux. Bilirubine 14 mg (8 = conjuguée) ; phosphatases alcalines 375 mUI/ml (N < 150) ; sels et pigments biliaires retrouvés dans les urines ; cholestérol 2,75 g/l ; T.P. 100 % ; S.G.P.T. 180 ; S.G.O.T. : 71.

Oestriol 8.860 microg/24 h. coefficient : 4 normal pour l'âge de la grossesse, H.C.S. : 12,5 µg/ml.

Bilan satisfaisant contrôlé trois semaines plus tard. Trente quatrième semaine : oestriols 25.125 microg/24 h. coefficient : 5, H.C.S. : 13 µg/ml.

Malade mise sous PATELEN, HEBUCOL et SANDOSTENE et le prurit a légèrement diminué.

Régime à 1.500 calories avec 150 g. de protides et de glucides. Réhospitalisée à la trente huitième semaine, le bilan de vitalité est normal.

A l'amnioscopie liquide teinté : on pratique une épreuve de travail (test au syntocynon), le travail se déclenche, rupture artificielle a une dilatation de 6 cm. Monitoring sans anomalies. Arrive à D.C. cinq heures après le début des contractions, accouchement spontané d'une fille vivante pesant 3.100 g. score d'Apgar 10 à une minute.

Délivrance par refoulement d'un placenta de 780 g. L'enfant mesure 47,5 cm, P.C. = 33 cm, a une évolution post natale excellente.

Examen au premier jour ne relève aucune anomalie. Au troisième jour, il présente des trémulations avec hypoglycémie à 0,36 g/l, suites favorables et l'enfant sort au neuvième jour en ayant récupéré son poids de naissance.

Le prurit de la mère disparaît dans les suites de couche, un nouveau bilan, pratiqué au sixième jour, montre : phosphatases alcalines 170, bilirubine 7 mg, cholestérol 2,45 g/l, S.G.O.T. 31, S.G.P.T. 37.

Pas de complications dans les suites de couches.

La recherche de l'antigène australia, chez la mère et chez l'enfant, s'avère négative.

- Observation n° 14 : Mme ABB... (193/72)

D'origine espagnole, âgée de 23 ans, cette malade a présenté, trois ans auparavant (1969) une fausse couche spontanée suivie d'un curetage.

Le début de cette deuxième grossesse a été suivi en externe et s'est déroulé sans problème.

A la trente deuxième semaine : apparition d'un prurit intense généralisé, accompagné d'une asthénie, pas de fièvre, ni d'hypertension. Cinq jours plus tard, on note l'apparition d'un sub-ictère et des urines colorées. Elle reçoit comme traitement : HEBUCOL et PATELEN.

Entre à la clinique obstétricale à la trente quatrième semaine à dilatation complète. Le liquide amniotique est clair, la rupture des membranes a été spontanée. Accouchement eutocique d'un garçon de 2.080 g. score d'Apgar 10 à une minute. Expulsion du placenta complet de 600 g.

Le lendemain de l'accouchement : bilirubine 21 mg/l (15 mg conjuguée), cholestérol 3 g/l ; phosphatases alcalines 310 mUI/ml ; S.G.O.T. 171 ; S.G.P.T. 155. Recherche de l'antigène australia s'avère négative.

L'enfant est un prématuré de trentre quatre semaines, mesurant 48 cm, P.C. = 32 cm. Ne pose aucun problème à la naissance. Transféré en unité de néo natalogie, ne présente pas de détresse respiratoire, radio pulmonaire normale, pas d'hépatosplénomégalie, laissé en incubateur cinq jours, jusqu'à ce qu'il ait une ration calorique suffisante.

Il développe un ictère physiologique avec bilirubine à 13,8 mg % au cinquième jour, traité par phénobarbital. L'examen clinique ne montre rien de particulier. Il est rendu à sa famille quatorze jours après sa naissance (poids 2.300 g.).

Le sub-ictère et le prurit de la mère disparaissent dans les suites de couches immédiates.

De nouveaux examens pratiqués huit jours après l'accouchement ne montrent pas d'anomalies.

- Observations n° 15 et 16 : Mme POR... (1716/70 - 2702/74)

On relève dans les antécédents de cette femme de 20 ans dont c'est la première grossesse en 1970 :

- . du point de vue familial : un ictère gravidique ayant récidivé chez la mère à chaque grossesse, suivi d'un épisode ictérique au moment de la ménopause ;
- . du point de vue personnel : un ictère à l'âge de 8 ans (hépatite ?).

La date du terme est imprécis pour cette première grossesse en raison de la date des dernières règles, fin août, et de l'expulsion d'un caillot en octobre étiqueté fausse couche spontanée, non suivie d'un curetage. Aussi la grossesse paraît avoir débuté en décembre. En mai, à l'examen, la grossesse semble en être à 6 mois 1/2. Le prurit est apparu à la vingt sixième semaine environ.

Le prurit est généralisé, important, avec lésions de grattage entraînant une insomnie. Il est accompagné d'un sub-ictère conjonctival, les urines sont foncées, les selles décolorées.

Les examens pratiqués montrent :

Bilirubinémie 46 mg/l (24 mg conjuguée) Phosphatases alcalines : 305

Cholestérol 3,6 g/l T.P. = 76 %

S.G.O.T. = 44 S.G.P.T. = 20 (N < 42)

Présence de sels et pigments biliaires dans les urines ;

Les tests hépatiques sont normaux ;

L'électrophorèse des protéines montre une augmentation des β globulines ;

Oestriols urinaires : 20.480 Coefficient oest. 14

H.C.S. 4,3 μ g/ml sont normaux pour l'âge supposé de la grossesse.

Un bilan de coagulation complet est pratiqué : sans anomalies notables.

Sous régime et Théralène , le prurit diminue en intensité.

Elle entre en salle de travail aux alentours de la quarantième semaine, H.U. 30 cm, B.C. et M.F. sont perçus, le col est effacé et dilaté à 5 cm. La rupture artificielle des membranes s'effectue une heure plus tard à 6 cm de dilatation. Le monitoring ne relève aucune anomalie. La dilatation complète est obtenue quatre heures après l'entrée. Le liquide amniotique est teinté.

Après quelques efforts expulsifs : accouchement spontané d'un garçon de 2.970 g. Apgar 10 à une minute.

La délivrance s'effectue un quart d'heure plus tard par simple refoulement. Placenta de 650 g. paraissant complet.

Une heure et demie plus tard, petites pertes, qui conduisent à une R.U. sous A.G., qui ramène des morceaux de membrane et des caillots.

L'enfant mesure 49 cm, 33 cm de P.C., est mature son Apgar est à 10 à une et cinq minutes ne nécessitant aucune manoeuvre de réanimation. L'examen clinique est entièrement normal.

Le prurit de la mère disparaît dans les suites immédiates de l'accouchement.

Nouvelle grossesse quatre ans plus tard (1974) prurit pendant la grossesse mais pas de renseignements cliniques ou biologiques. Accouchement à terme d'un enfant de 3.240 g., liquide amniotique méconial mais triple circulaire serrée ayant nécessité une petite réanimation. Suites favorables.

- Observations n° 17 et 18 : Mme GON... (73/207 - 888/74)

Cette malade, âgée de 24 ans, ne présente pas d'antécédents médicaux ou chirurgicaux particuliers. Cinq ans auparavant, lors de sa première grossesse, en 1968, elle a présenté un ictère étiqueté "hépatite virale" ? à trois mois et demi, la grossesse s'est terminée par un accouchement prématuré à sept mois ; mais nous n'avons pas plus de renseignement.

Cette deuxième grossesse (1973) a débuté normalement, à la trente-et-unième semaine, apparition d'un prurit intense gênant, généralisé, sans signe d'accompagnement. Apparition, une semaine plus tard, d'un ictère cutanéomuqueux peu intense. Les examens pratiqués montrent : bilirubine totale 28 mg (conjuguée 22 mg) ; phosphatases alcalines 450 U. ; S.G.O.T. 118 ; S.G.P.T. 174 ; cholestérol 3 g/l. Les tests hépatiques de floculation sont normaux. La recherche de sels et pigments biliaires urinaires est négative. Elle est hospitalisée à la trente troisième semaine : contractions rythmées, dilatation à deux doigts, puis rupture des membranes spontanée, révélant un liquide méconial. Surveillance par monitoring ne montre rien de particulier. Dilatation complète sept heures plus tard, naissance d'une fille vivante de 1.800 g. Apgar 8 à une minute en raison d'une cyanose des extrémités et d'une petite hypotonie (à noter circulaire cervical). Aspiration, O₂, 1/2 ampoule de bicarbonate, Apgar 9 à trois et cinq minutes (légère cyanosé des extrémités).

La délivrance se fait spontanément, placenta 340 g. douteux, d'où révision utérine sous A.G. ramène des débris de cotyledons, le placenta est envoyé en anatomopathologie, l'analyse montre un placenta fonctionnel caduque, avec discrète sclérose vasculaire.

L'enfant est un prématuré de 33-34 semaine d'un poids de naissance de 1.800 g. transéaté en néo natalogie, elle est perfusée jusqu'à ce qu'elle ait une ration calorique normale. Pas de problèmes dans les suites immédiates, ni détresse respiratoire, ni infection.

Discret ictère physiologique au quatrième jour, bien contrôlé par PHENOBARBITAL (bilirubinémie maxi 5,8 mg %). Sortie de couveuse au quinzième jour. Rendue à sa famille à un mois (2,140 kg). Examen clinique normal. L'ictère et le prurit de la mère disparaissent dans les suites de couches.

Un examen pratiqué au cinquième jour après l'accouchement montrait la persistance d'une hyperbilirubinémie à 26 mg (20 mg = conjuguée) de phosphatases alcalines élevées à 560, S.G.O.T. et S.G.P.T. normales.

Nouvelle grossesse l'année suivante (1974). Début de grossesse normal. Au cinquième mois, contamination toxoplasmique confirmée par les examens de laboratoire. Apparition à la trentième semaine d'un prurit généralisé, avec lésions de grattage, accompagné d'un sub-ictère conjonctival. Les phosphatases alcalines sont normales, S.G.O.T. et S.G.P.T. sont très augmentées, 400 et 425. Bilirubinémie à 38 mg (24 = conjuguée).

La semaine suivante, on note un ictère généralisé cutanéomuqueux et des lésions de grattage importantes au niveau des membres. La T.A. est à 11,5, B.C. et M.F. sont perçus. Les transaminases S.G.O.T. = 9, S.G.P.T. = 188 ont nettement diminué. Le cholestérol sérique est à 3,85 g/l. Bilirubinémie 51 mg (46 = conjuguée). Le dosage des phosphatases alcalines n'est pas pratiqué. Un bilan de vitalité est pratiqué : oestriol urinaires 8.110 ; coefficient 20, normaux pour l'âge de la grossesse. La recherche d'antigène australia s'avère négative. La malade est mise sous POLARAMINE 6 cp/j, CUEMID 3/jour. En trois jours, atténuation du prurit et de l'ictère. La malade rentre chez elle, et accouche prématurément à domicile à la trente quatrième semaine d'une fille de 1.640 g. vivante avec un Apgar à 10.

Une révision utérine sous A.G. est pratiquée après la délivrance qui s'est effectuée par simple refoulement. La R.U. ramène quelques débris placentaires.

L'enfant est une prématurée de trente trois semaines : taille 41 cm; P.C. 29 cm, transéatée en néo natalogie, pas de D.R. à l'arrivée. Gaz du sang R.A.S. Une radio pulmonaire et des prélèvements sont pratiqués, ils ne révèlent rien d'anormal. Elle est perfusée jusqu'à ce qu'elle reçoive une ration calorique suffisante. Une semaine plus tard, arrêt des perfusions. Elevage simple. Rendue à la famille à cinq semaines. Transfusée par 55 ml de purée globulaire en raison d'une anémie discrète. La recherche de toxoplasmose a été négative. Rx crane, E.E.G., F.O., IgM normaux. Pas de problèmes particuliers. Recherches d'antigène australia négative.

Le prurit a disparu chez la mère immédiatement après l'accouchement. Pas de problèmes dans les suites de couches. Contraception par stérilet.

- Observations n° 19 - 20 - 21 : Mme BOU... (566/74 - 1121/75 - 517/77)

Agée de 31 ans, cette malade d'origine tunisienne a déjà deux enfants, dont les grossesses et accouchements se sont déroulés en Tunisie. Elle a fait, l'année précédant cette quatrième grossesse, une fausse couche spontanée, suivie d'un curetage. On ne relève pas d'autres antécédents particuliers.

Le début de cette grossesse (1974) s'est bien déroulé. Apparition à la vingt-neuvième semaine d'un prurit généralisé, entraînant lésions de grattage et insomnie, pas d'autres signes accompagnateurs. Mise sous régime et théralène. Revient à la trente deuxième semaine : sub-ictère conjonctival et lésions de grattage. H.U. 33 cm. B.C. et M.F. sont perçus. Trois jours plus tard, quelques contractions utérines.

Le bilan montre : phosphatases alcalines 400 (N < 150), tests hépatiques normaux, bilirubinémie 23 mg (conjuguée = 19 mg), cholestérol 3 g/l, S.G.O.T. 256, S.G.P.T. 244, protéines totales 67 g/l. Radio foetale: pas de béclard. Essai de blocage par Salbutamol, Betnesol fait. Le lendemain C.U. reprennent, on refait Betnesol et Amniocentèse : cytologie : cell.oranges 9 %, Lilley= 0,25 I.Méconial = 0,20. Le soir : col effacé 3 cm. Le lendemain R.A. à 14 h 15. Liquide teinté, D.C. à 14 h 35. Naissance d'un garçon vivant de 2.260 g Apgar 9 à une minute en raison d'un légère cyanose des extrémités.

Un quart d'heure plus tard, délivrance normale par simple refoulement d'un placenta de 740 g.

L'enfant prématuré de trente trois semaines, pèse 2.260 g., mesure 44,5 cm, P.C. 31 cm. Apgar 10 à trois minutes, transéaté en néo natalogie. Pas de problèmes dans les suites immédiates. Ictère physiologique marqué, sans atteinte hépatique (transaminases et phosphatases normales).

Mis sous élevage, une radio oesogastrique est pratiquée en raison de vomissements importants à la deuxième semaine de vie, mais pas d'anomalies (les troubles digestifs cèdent sous Pimpéran et épaississement). Quitte le service à 2.290 g. à la quatrième semaine.

Pour la mère, amélioration du prurit qui disparaît au cinquième jour ainsi que le sub-ictère ; bilirubine à 12 mg au cinquième jour (10 = conjuguée) ; antigène australia négatif. Le placenta qui avait été envoyé en anatomopathologie montre "placenta fonctionnel, pf. oedémateux."

L'année suivante (1975) nouvelle grossesse, dont le début se déroule normalement. A la vingt-et-unième semaine, consultation pour prurit et ictère conjonctival avec malaises. Le prurit s'est installé progressivement, accompagné de vomissements et de douleurs de l'hypocondre droit. Les urines sont foncées, les selles normales. M.F. et B.C. sont perçus. Traitement par Gardéнал 10 cq et QUESTRAN. Revue quinze jours plus tard, prurit persistant. A la trente et-unième semaine : H.U. 25, M.F. et B.C. sont perçus, Bip 70 mm, oestriol 4.950 coef.12. Le Betnesol^R a été fait. Le bilan montrait à la trentième semaine : S.G.O.T. 136, S.G.P.T. 154, phosphatases alcalines 500 (N < 150), bilirubinémie 18 mg (14 mg = conjuguée), cholestérol 3,55 g/l, tests hépatiques normaux.

A la trente troisième semaine, phosphatases alcalines 550, bilirubinémie 67 mg (63 = conjuguée), cholestérol 3,15 g/l, S.G.O.T. 295, S.G.P.T. 285, oestriols 6.130, coefficient 17.

A la trente quatrième semaine, B.C. et M.F. +, contractions utérines, dilatation normale en neuf heures.

La rupture artificielle des membranes révèle un liquide méconial. Naissance d'une fille de 1.960 g. Apgar 8 à une minute (hypotonie + cyanose).

Délivrance normale par simple refoulement, quinze minutes plus tard, placenta normal de 550 g.

L'enfant reçoit 10 cc de bicarbonate et Vit K. Disparition de la cyanose en trois minutes. Transéaté en néo natalogie. Prematurée de trente quatre semaines, pas de problèmes durant la période néo natale, pas de D.R., prélèvements stériles, pas de risque infectieux. Perfusée en couveuse. Hyperbilirubinémie à 18,4 mg au troisième jour, pas d'exsanguino-transfusion en raison d'une bonne évolution spontanée ; antigène australia négatif ; examen normal. Elevage simple en couveuse. Sort de couveuse à la troisième semaine de vie. Suites favorables.

Pour la mère, transéatée en service de gastro-entérologie, prurit et ictère disparaissent dans les suites de couches.

L'antigène australia (deux prélèvements) n'est pas retrouvé.

Nouvelle grossesse deux ans plus tard (1977) avec un même épisode de prurit et mort in utéro du fœtus à la vingt neuvième semaine de grossesse. Accouchement provoqué d'un fœtus macéré de 550 g. Disparition du prurit dans les suites de couches.

La mère a toujours refusé la ponction-biopsie hépatique. Par contre, deux cholécystographies ont été pratiquées, elles n'ont révélé aucune anomalie.

- Observation n° 22 : Mme ZEN... (2913/73)

Cette malade, d'origine algérienne, âgée de 25 ans, a déjà présenté un épisode de prurit gravidique lors de sa deuxième grossesse, trois ans auparavant en 1970 (679/70). Elle avait subi, un an avant cette deuxième grossesse, une cholécystectomie pour lithiase vésiculaire.

Cette deuxième grossesse s'est déroulée normalement, accouchement à terme d'un garçon de 3.900 g., il n'avait pas été pratiqué de bilan hépatique.

La troisième grossesse, en 1972, a été marquée par une hypertension modérée et un accouchement quinze jours avant terme.

Le début de cette quatrième grossesse (1973) s'est déroulé normalement. Elle est hospitalisée à la vingt huitième semaine pour hydropisie, vomissement, fièvre à 37°9, T.A. à 13,5 et prurit gênant, généralisé apparu il y a quelques

jours. Le prurit est particulièrement gênant, empêchant la malade de dormir. Elle n'a pris que deux kilogs depuis le début de sa grossesse. A l'entrée, elle n'a plus de pertes, plus de fièvre. La T.A. est à 13,5/10. L'examen des urines est négatif. Le col est fermé, H.U. = 22 cm, M.F. et B.C. sont perçus. Des examens pratiqués révèlent : bilirubinémie à 11 mg (= Directe) ; un cholestérol sérique à 3,15 g/l ; phosphatases alcalines 295 (N < 150) ; S.G.O.T. 170 ; S.G.P.T. 124 (N < 42) ; T.P. = 69 % ; tests hépatiques de floculation négatifs. Une épreuve à la B.S.P. est notée très rétentionnelle. Le prurit est balayé par la Polaramine. Les dosages d'oestriols urinaires sont satisfaisants, oestriols 9.200, coef. 20. On est à la vingt-neuvième semaine. Hydrorrhée, tests de cristallisation +. B.C. et M.F. sont perçus. H.U. = 23. Deux jours plus tard, lombalgies, au T.V., le détroit supérieur est difficilement déterminé, présentation par le siège. Contractions deviennent régulières. Col dilaté à 2 cm, essai de blocage par SALBUTAMOL, échec.

Arrive en salle de travail à D.C., siège décomplété à la vulve, petite extraction. Fille de 1.720 g., cri faible, hypotonique, Apgar 8 à une et trois minutes.

Délivrance artificielle, placenta de 430 g. en morceaux. R.U. sous A.G., insertion placentaire corne droite.

L'enfant pèse 1.720 g., réanimation par oxygène, sérum bicarbonate et glucosé, intubée et transéatée en néo natalogie. A l'arrivée, mise sous oxygène puis sous pression négative intermittente. Radio pulmonaire révèle une maladie des M.Hyalines stade 3. pH = 7. La pression partielle d'O₂ s'améliore. Pression négative diminuée le soir à 40 % d'O₂. Pco₂ normale. PH normal. Dans la journée du lendemain, reste avec une légère acidose. PCO₂ un peu élevée. On augmente un peu la pression négative et le soir décès brutal par hémorragie intra ventriculaire. Pas d'autopsie pratiquée. Les résultats des prélèvements sont revenus négatifs.

Le prurit de la mère a disparu dans les suites immédiates de l'accouchement.

La biopsie de Caduque a montré des lésions d'inflammation nette aiguë. Placenta avec nodules inflammatoires à polynucléaires au sein de la chambre inter-villeuse. Nous n'avons pas retrouvé d'examens bactériologiques.

- *Observations n° 23 - 24 : Mme AKL... (2353/75 - 1443/76)*

Cette malade, d'origine algérienne, âgée de 27 ans, ne présente pas d'antécédents personnels particuliers.

Du point de vue familial, elle a une soeur dont les quatre grossesses ont été marquées par un prurit et parfois un ictère et qui a perdu ses trois premiers enfants aux troisième, sixième et septième mois de grossesse ; le quatrième est né à terme. Aucun bilan n'a été fait à cette malade qui réside en Algérie.

Le début de cette première grossesse (1975) s'est déroulé normalement.

A la trente-et-unième semaine, elle rentre pour contractions utérines et début de dilatation. On tente un blocage par le SALBUTAMOL^R, qui permet de faire du BETNESOL^R à la mère. Le lendemain matin, la radio foetale ne montre pas de points d'ossifications, ni de malformations évidentes. Dans la matinée, la malade arrive à dilatation complète, la rupture des membranes révèle un liquide teinté. Cinq minutes plus tard, accouchement d'une fille de 1.720 g., score d'Apgar 10 à une minute, d'aspect très prématuré, qui reçoit 15 cc de sérum bicarbonate.

Puis délivrance normale par simple refoulement d'un placenta complet pesant 340 g.

L'enfant est un nouveau né de trente-et-une semaines de gestation, il est transféré en unité de néo natalogie. A l'entrée, petite détresse respiratoire avec Silverman à 5. A la radio, gravité compatible avec membrane hyaline stade 2 fort. On monte un cathéter artériel, et l'enfant est mis sous assistance ventilatoire. Il y restera quatre jours, avec antibiothérapie pendant 48 heures, arrêtée car les prélèvements effectués reviennent négatifs.

Cinq jours après l'accouchement, l'alimentation est normale, l'enfant présente un petit ictère à bilirubine libre. Au dixième jour de vie, l'enfant présente des pauses respiratoires, il est intubé, l'hémoculture montre une klebsiella, traitée par colimycine et lisomycine puis ampicilline-gentalline.

Apparition de troubles digestifs puis au dix-neuvième jour, d'un état neurologique catastrophique avec hypotonie et aréflexie. Décès au vingtième jour. Conclusion "enfant ayant présenté une détresse respiratoire ayant guérie sous ventilation assistée par pression négative constante puis intermittente. Surinfection par Klebsiella, septicémie et péritonite médicale. Méningite et Décès".

Chez la mère, on note, à l'interrogatoire, un prurit et un ictère apparus depuis deux semaines.

Le prurit est intense. Cholestérol 2,75 g/l ; S.G.O.T. = 30 ; S.G.P.T. = 48 ; les tests hépatiques de floculation sont normaux. Prurit et ictère disparaissent dans les suites, cholécysto et biligraphies sont normales. Mais persistance d'une cholestase biologique avec phosphatases alcalines élevées.

La recherche d'antigène australia s'avère négative.

Trois mois après l'accouchement, début d'une nouvelle grossesse qui se déroule normalement.

Vingt-huitième semaine : oestriols 15.300 microg/24 h. ; coef. = 8. Il n'existe pas d'hypotrophie (Bip. = 75 mm) ; cholestérol 3,3 g/l ; bilirubine = 8 mg (libre) ; S.G.O.T. et S.G.P.T. normales ; 5'Nucléotidases 41 (N < 17).

A la trentième semaine, contractions utérines que l'on bloque un moment par le SALBUTAMOL^R. Puis la malade arrive en salle de travail à dilatation complète. Le liquide amniotique est clair. Le monitoring ne montre rien de particulier. Accouchement spontané d'un garçon de 1.580 g. score d'Apgar 8 à une minute.

Délivrance normale d'un placenta de 500 g. envoyé en anatomopathologie.

L'enfant est un prématuré de trente semaines. Reçoit oxygène au masque, 10 cc de sérum bicarbonaté. Score d'Apgar 10 à une minute. Envoyé en unité de néo natalogie, il présente une petite détresse respiratoire à l'entrée, l'examen clinique est normal par ailleurs. Il présente une aggravation rapide de la détresse respiratoire, une acidose métabolique importante $\text{pH} = 7,26$ et décède à la septième heure alors qu'il était intubé et ventilé. La présence de sang dans la trachée a évoqué le diagnostic d'hémorragie intrapulmonaire dont la cause échappe. Bilan de coagulation, prélèvements bactériologiques négatifs.

Suites de la mère favorables. Au cinquième jour, cholestérol 2,90 g/l ; bilirubine 5 mg (libre) ; phosphatases alcalines 275 mUI/ml ; S.G.O.T. 24 ; S.G.P.T. 25.

Le placenta étant d'aspect normal.

Une ponction biopsie hépatique a été pratiquée trois semaines après l'accouchement : "strictement normale, aucune inflammation, ni stéatose, ni nécrose, un espace porte a été vu et seulement augmenté légèrement de volume".

A signaler, une nouvelle grossesse en 1977, avec cholestase clinique et biologique dans les deux derniers mois, s'est terminée par un accouchement à trente-huit semaines de grossesses d'un enfant qui n'a pas présenté de complications à la naissance, ni dans les suites.

Ces observations sont résumées dans les tableaux suivants. Nous avons utilisé, dans notre étude, 24 observations, dont 21 colligées entre 1971 et 1975 chez 19 patientes, nous avons inclus, à ces 21 observations, 3 observations de récurrence chez 3 de nos patientes débordant le cadre de ces années : n° 15 (1970), n° 21 (1977), n° 24 (1976).

Nous faisons, ci-dessous, un rappel des différents résultats :

. Nombre de patientes ayant accouché à la clinique obstétricale de 1971 à 1975	15.000
. Nombre de patientes ayant présenté un ictère et/ou un prurit cholestatique	37
. Nombre de dossiers retenus	21
. Nombre de grossesses chez nos 17 patientes	55
. Nombre de grossesses avec cholestase	28

	Age	Groupe	Origine Ethnique	Antécédent familial	Antécédent personnel	Cycle	Contraceptifs	P : Parité	G : Grossesse	Date apparition du prurit
1 GER..	22	A ₁ +	France	Néant	0	irrégulier	Néant	1 ^e P	1 ^e G	32
2 MAT..	28	O-	Espagne	Néant	0	rég.	Néant	1 ^e P	1 ^e G	33
3 BET..	20	A+	La Réunion	Néant	0	rég.	Néant	1 ^e P	1 ^e G	17
4 AMO..	18	A ₁ +	Tunisie	Néant	0	irrég.	Néant	1 ^e P	1 ^e G	23
5 MAE..	26	O+	France	Néant	0	irrég.		1 ^e P	1 ^e G	31
6 MEN..	38	A+	France	Néant	FCS 1 an avant	rég.	Néant	4 ^e P	5 ^e G	32
7 SAU..	25	O+	France	Néant	0	irrég.	Néant	2 ^e P	2 ^e G	36
8 BAL..	28	O+	France	Néant	Primo Infection à l'âge 13 ans	rég.	.	3 ^e P	3 ^e G	35
9 BON..	30	A ₁ +	France	Diabète	0	rég.	Néant	3 ^e P	3 ^e G	30
10 PAU..	35	A ₁ +	France	Néant	Abcès du sein 3 ans avant	rég.	.	5 ^e P	5 ^e G	35
11 FAB..	27	O+	France	Néant	Ictère à l'âge de 12 ans	rég.	Néant	2 ^e P	2 ^e G	34
12 BRA..	26	A ₁ +	Portugal	Néant	0	rég.	Néant	5 ^e P	5 ^e G	36
13 BEJ..	40	O+	Algérie	Néant	2 FCS Obésité	rég.	Néant	5 ^e P	7 ^e G	29
14 ABB..	23	A+	Espagne	Néant	1 FCS	rég.	Néant	1 ^e P	2 ^e G	32
15 POR..	20	A+	France	Episodes identiques chez la mère	Ictère à l'âge de 8 ans	rég.	Néant	1 ^e P	1 ^e G	26
16 POR..	24	A+	France	-	-	rég.	-	2 ^e P	2 ^e G	
17 GON..	24	A+	France	Néant	Ictère accou. précédent	rég.	Néant	2 ^e P	2 ^e G	31
18 GON..	25	A+	France	Néant	-	rég.	Néant	3 ^e P	3 ^e G	30
19 BOU..	31	O+	Tunisie	1 cousine	1 FCS	rég.	Néant	3 ^e P	4 ^e G	29
20 BOU..	32	O+	Tunisie	mêmes	1 FCS	rég.	Néant	4 ^e P	5 ^e G	29
21 BOU..	34	O+	Tunisie	symptômes	-	rég.	Néant	5 ^e P	6 ^e G	24
22 ZEN..	25	O+	Algérie	Néant	lithiase vésiculaire	rég.	Néant	4 ^e P	4 ^e G	28
23 AKL..	26	A+	Algérie	Soeur mêmes	Néant	rég.	Néant	1 ^e P	1 ^e G	29
24 AKL..	27	A+	Algérie	symptômes lors de 4 grossesses	Néant	rég.	Néant	2 ^e P	2 ^e G	0

<i>Présence d'ictère</i>	<i>Date de l'ictère</i>	<i>Signes accompagnateurs</i>	<i>Pathologie associée</i>	<i>Traitement</i>
0		Néant	H.T.A. maternelle	LEGALON ^R - POLARAMINE
SIC	37	Insomnie	-	POLARAMINE ^R - CUEMID ^R - CORTANCYL ^R
SIC puis ictère	19	Vomissements	-	DOXERGAN ^R - PHENERGAN ^R
0		Vomissements	-	POLARAMINE ^R
SIC	34	Néant	-	HEBUCOL ^R - SORBITOL ^R
0		Asthénie	Varices	THERALENE ^R - SORBITOL ^R
SIC+ictère	36	Néant	-	-
0		Asthénie	-	-
SIC	32	Néant	-	SORBITOL ^R - PREORTAN ^R
0		Néant	-	POLARAMINE ^R
Ictère	36	Néant	-	PATELEN ^R - HEBUCOL ^R
SIC+ictère	37	Néant	Pré diabète	Régime diabétique
SIC	31	Néant	-	POLARAMINE ^R - HEBUCOL
SIC	33	Asthénie	-	HEBUCOL ^R - PATELEN ^R
SIC	-	Néant	-	Régime + THERALENE ^R
pas de renseignement				
Ictère	32	Néant	Varices	POLARAMINE ^R + CUEMID ^R
SIC		Néant	Virage toxoplasmose	-
Ictère		Insomnie	Varices	Régime + POLARAMINE ^R
Ictère		Néant	-	
Ictère	32	Néant	-	
0		Vomissements Insomnie	Petite H.T.A. maternelle	GARDENAL ^R - POLARAMINE
Ictère	29	Néant	-	QUESTAN
		Néant	-	QUESTAN

	TESTS DE RETENTION				TESTS D'INFLAMMATION									
	Biliru- bine		Chol- lesté- rol	Phos- phata- se al- caline	Tests hépatiques				Electrophorèse des protéines					
	T	C			H	H.L	F	R.C	P.T	A	$\alpha 1$	$\alpha 2$	β	γ
1 GER..	7	5		275	0	1,7	+	0						
2 MAT..	14	10	3,35	230	+	1,3	0	0						
3 BET..	38	29	4,20	375	+	0,7	+	0	77	36	A	13	20	26
4 AMO..	20	12	2,00	365	0	0,8	0	0	71					
5 MAE..	15	6	3,20	210	+	1,8	+	+	74					
6 HEN..	15	6	2,95	345	+	1,4	+	+	59					
7 SAU..			3,50	320	0	2	0	0	71					
8 BAL..	13	13	3	400										
9 BON..	18	10	2,80	450										
10 PAU..	20	8	2,70	330	+	1,4	+	+						
11 FAG..	28	14	2,50	370	+	1,4	+	+	62					
12 BRA..	59	31	3,50	450	0	0	+	+	76					
13 BEJ..	14	8	2,75	375	+	1,5	0	0	61					
14 ABB..	21	15	63	310	0	0,8	0	0	72					
15 POR..	46	24	360	305	0	1,1	+	0	68	38	10	13	25	14
16 POR..														
17 GON..	40	32	3,05	560	+	1,8	+	+						
18 GON..	51	46	3,85	150	++	4	+	+						
19 BOU..	23	19	-	390	+	1,7	+	+	67	35				
20 BOU..	67	63	3,55	550	0	0,8	0	0	62	16	6	11	24	12,5
21 BOU..	36	30	3,25	875	-	-	-	-	66	47	6,5	10,5	21	15
22 ZEN..	11	0	3,15	295	0	0,7	0	0						
23 AKL..	49	45	2,75						68					
24 AKL..	8	0	3,30	720					61	47,5	5	12,5	18	16

Valeurs N : Bil. T < 10 mg/l Bil. C = 0
 Cholestérol < 2,5 g/l
 Phosph.alc. < 150 mUI/ml
 SGPT - SGOT < 42 mUI/ml

TESTS DE CYTOLISE		T.P.	Sels pig- ments biliai res		Antigène Australia Mère En- fant		G.R.	G.B.	H _B	H _C	VGM	TGBMH
SGOP	SGPT											
62	30	100%	NP	NP	NP	NP	3.780.000	7.300	11,2	34	91	29,7
36	65	100%	NP	NP	-	-	3.870.000	7.600	12	37,2	95	32,50
41	23	75%	NP	NP	-	-						
280	216	100%	+	+	-	-	3.900.000	10.500	10,8	33,3	85	
208	205	91%	0	0	-	-	3.840.000	9.000	11,6			
53	57	100%	0	0	NP	NP						
14	12	100%	0	0	-	-	3.920.000	8.200	12,9			
460	410	100%	0	0	NP	NP	3.710.000	8.800	12,4	35,2	96	33,2
250	320	100%	+	+	-	-						
98	86	100%	NP	NP	NP	NP						
41	40	100%	+	0	-	-	3.570.000	7.000	11,7		1	32,5
255	280	100%	+	+	-	-	4.040.000	6.100	11,7		90	29
225	180	100%	+	+	-	-	2.950.000	8.300	10,1		1	34
175	155	77%	0	0	-	-	4.120.000	9.400	12		91	29
44	20	100%	+	+	-	-	3.860.000	7.300	12,9	36	95	34,3
118	174	100%	NP	NP	-	-	3.960.000	9.300	11,8	37,5		
91	188	100%	0	0	-	-						
256	244	100%	+	+	-	-	3.700.000	5.400	9,5	29		
295	285	78%	+	+	-	-						
265	225	88%	0	0	-	-						
170	124	100%	+	+	-	-	3.950.000	7.500	11,4	37	90	
30	48	100%	0	0	-	-						
17	25	90%	0	0	-	-						

MOYENS DE SURVEILLANCE DE LA GROSSESSE				ACCOUCHEMENT		
	Date semaine d'aménor- rhée	Oestriol	Coef. oest.	Dilatation	Rupture des membranes	L.A.
1 GER...				césarienne		Méconial - Arrêt de dilatation T.A. 16/10
2 MAT...	37	10.980	9	7 heures	R.A.	Méconial
3 BET...				7 heures	R.A.	Méconial
4 AMO...	30	9.975	19	5 heures	R.S.	Clair
5 MAE...	36	8.990	10	5 heures	R.A.	Méconial
6 HEN...	37	15.330	11	4 heures	R.A.	Clair
7 SAU...	36	18.600	9	2 heures	R.A.	Clair
8 BAL...				6 heures 15	T.A.	Teinté
9 BON...	36	21.450	5	5 heures	R.A.	Teinté
10 PAU...				5 heures 30	R.A.	Clair
11 FAB...				Arrivée à DC.	R.A.	Jaunâtre
12 BRA...	38,5	23.625	18	5 heures 30	R.S.	Méconial
13 BEJ...	33	25.125	5	3 heures 40	R.A.	Méconial
14 ABB...				3 heures	R.A.	Clair
15 POR...	33	20.480	14	12 heures	R.A.	Teinté
16 POR...				Arrivée à DC	R.S.	Méconial
17 GON...				7 heures	R.P.M.	Méconial
18 GON...	31	8.150	20	Accouchement à domicile		
19 BOU...				6 heures	R.A.	Teinté
20 BOU...	34	6.130	17	9 heures	R.A.	Méconial
21 BOU...	25	1.120	38	Mort in utero	→ Déclenchement →	
22 ZEN...	26	9.200	19	5 heures	R.A.	Teinté
23 AKL...				9 heures	R.A.	Teinté
24 AKL...	28	15.300	8	7 heures	R.A.	Clair

Coefficient DC : dilata- R.A. Rupture L.A. Liquide
 oestriol tion complète artificielle amniotique
 R.S. Rupture
 spontanée

<i>Mode d'accouchement</i>	<i>Expulsion</i>	<i>Délivrance</i>	<i>Révision utérine</i>	<i>Placenta</i>
				600 g
Eutocique	20 mn	Normale	0	480 g
Avortement	20 mn	Normale	placenta incomplet	420 g
Eutocique	10 mn	Normale	0	480 g
Eutocique	10 mn	Normale	0	680 g
Eutocique	10 mn	Normale	Inertie utérine	850 g
Eutocique	20 mn	Normale	placenta incomplet	1.180 g
Eutocique	5 mn	Normale	0	800 g
Eutocique	10 mn	Normale	Inertie utérine	600 g
Eutocique	10 mn	Normale	0	760 g
Eutocique	10 mn	Normale	0	840 g
Eutocique	10 mn	Normale	0	780 g
Eutocique	10 mn	Normale	0	720 g
Eutocique	10 mn	Normale	0	600 g
Eutocique	10 mn	Normale	placenta incomplet	650 g
Eutocique	15 mn	Normale	0	600 g
Eutocique	5 mn	Normale	placenta incomplet	340 g
		Normale	placenta incomplet	380 g
Eutocique	10 mn	Normale	0	740 g
Eutocique	10 mn	Normale	0	550 g
Foetus macéré	—→		placenta incomplet	100 g
Eutocique	10 mn	Normale	placenta incomplet	430 g
Eutocique	10 mn	Normale	0	340 g
Eutocique	10 mn	Normale	0	500 g

	SEXE	POIDS	TAILLE	PC	MATU- RITE	APGAR			Réanima- tion mé- tabolique	Ictère néo- natal	SUITES
						1mn	5mn	10mn			
1 GER...	M	3.110	51	33	40	7	7	10	Oui + Intubation	0	S.F.
2 MAT...	M	2.820	47	34	40	10	10	10	0	0	S.F.
3 BET...	M & F	420 380			22			Décès			Foetus non viables
4 AMO...	F	3.250	50	36	40	10	10	10	0	0	S.F.
5 MAE...	F	2.450	47	32	36	8	10	10	0	0	S.F.
6 HEN...	M	3.740	52	35	41	10	10	10	0	0	S.F.
7 SAU...	M & M	1.500 2.540	40 45	28 32	38	10 10	10 10	10 10	Oui Non	Oui Oui	S.F.
8 BAL...	M	4.160	52	36	40	10	10	10	0	0	S.F.
9 BON...	M	3.240	51	35	40	10	10	10	0	Oui	S.F.
10 PAU...	M	3.240	46	34	39	10	10	10	0	0	S.F.
11 FAB...	M	3.740	55	36	40	10	10	10	0	Oui	S.F.
12 BRA...	M	4.080	55	37	39	10	10	10	0	Oui	S.F.
13 BEJ...	F	3.100	47,5	33	39	10	10	10	0	0	S.F.
14 ABB...	M	2.080	48	32	34	10	10	10	0	Oui	S.F.
15 POR...	M	2.970	49	33	39	10	10	10	0	0	S.F.
16 POR...	M	3.240	50	33,5	40	8	10	10	Oui	0	S.F.
17 GON...	M	1.800	41	29	34	8	9	9	Oui	Oui	S.F.
18 GON...	F	1.640	41	29	33	10	10	10	0	0	S.F.
19 BOU...	M	2.060	44,5	31	33	9	10	10	0	Oui	S.F.
20 BOU...	F	1.460			34	8	9	10	Oui	Oui	S.F.
21 BOU...	M	550	macéré		29						mort in utéro
22 ZEN...	M	1.750		34	29	8	8	8	Oui + Intubation	0	D.C.D.
23 AKL...	M	1.720			31	10	10	10	Oui	Oui	D.C.D.
24 AKL...	M	1.580			32	8	10	10	Oui		D.C.D.

- TABLEAU 4 : ENFANTS -

S.F. : suites favorables
D.C.D. : décès

Chapitre V :

- A S P E C T M E D I C A L -

1. Données étiologiques :

a) Antécédents familiaux :

Dans trois de nos observations, nous avons trouvé des antécédents familiaux de cholestase gravidique.

- . Obs. n° 15 : La mère de cette patiente a présenté, à chaque grossesse, un ictère accompagné d'un prurit ;
- . Obs. n° 23 : Une soeur de la patiente a présenté un prurit récidivant à chaque grossesse, parfois accompagné d'un ictère. Elle a perdu ses trois premiers enfants aux troisième, sixième et septième mois de grossesse. Le quatrième est né à terme, sans complications. Pas de bilan effectué.
- . Obs. n° 19 : Une cousine de cette malade a présenté un prurit gravidique de type cholestatique lors d'une de ses grossesses.

Dans la littérature, on retrouve des cas familiaux dans les observations de SVANBORG, HOLZBACH et SANDERS cités par HAEMMERLI (40), HECHT (41), PERREAU (69), FURHOFF (36). Les dernières études réalisées par REYES et Coll. (74) au Chili, ont révélé dix cas de cholestase gravidique chez 32 multipares d'une même famille et ont abouti à la conclusion que le syndrome pourrait être transmis comme un caractère autosomal dominant.

b) Antécédents personnels :

- Médicaux :

Des antécédents personnels hépatiques ont été retrouvés dans quatre observations :

- . Obs. n° 11 et 15 : où sont notés des antécédents d'hépatite à l'âge de 8 et 12 ans respectivement.
- . Obs. n° 17 : où la malade a présenté un ictère étiqueté hépatite lors de sa première grossesse et présenté une cholestase récidivante dans les deux grossesses suivantes.

- Obs. n° 22 : où la malade a été opéré, l'année précédant les premiers signes de cholestase gravidique, d'une lithiase vésiculaire, et qui a présenté un prurit récidivant aux grossesses ultérieures.

- Gynécologiques et obstétricaux :

1. Contraception :

Trois patientes avaient utilisé des oestroprogestatifs comme moyen contraceptif.

Bien supporté dans deux cas (Obs. n° 5, 10), ils ont été arrêtés dans l'observation n° 8 en raison d'une prise de poids excessive. Aucune n'a eu d'apparition de prurit sous oestroprogestatifs. Un ictère cholestatique pouvant apparaître sous oestroprogestatifs, et même précéder une cholestase gravidique (DUMONT -27-).

2. Parité :

Dans nos observations, la première atteinte de cholestase gravidique s'est faite :

- chez une primipare dans huit cas,
- chez une multipare (jusqu'à la quatrième grossesse) dans sept cas,
- chez une grande multipare (cinq grossesses et plus) dans quatre cas.

Il ne semble pas y avoir d'influence de la parité dans nos observations, mais notre nombre, peu élevé de cas, ne nous permet pas de conclure.

Nous n'avons pas relevé d'incidence de la parité dans la littérature.

3. Gynécologique :

Nous n'avons pas relevé d'antécédents gynécologiques particuliers dans nos observations, ainsi que dans la littérature.

4. Obstétricaux :

Trois patientes ont une fausse couche spontanée dans leurs antécédents, sans que l'on ait pu relever de causes précises.

Une patiente, grande multipare, a fait deux fausses couches deux et trois ans avant l'atteinte cholestatique.

Une patiente a présenté une fausse couche spontanée au deuxième mois, entre deux atteintes de cholestase gravidique sans qu'il soit mis en évidence d'atteinte cholestatique.

Dans nos observations, il n'y a pas eu de problèmes lors des accouchements précédant la première atteinte cholestatique.

c) Fréquence :

Avec 21 grossesses compliquées de cholestase gravidique sur cinq ans (1971-1975), pour un nombre total d'accouchements pratiqués dans le service de 15.000, nous obtenons une fréquence de l'ordre de 0,14 %.

Si nous ajoutons à ce chiffre, 17 cas de patientes présentant des signes cliniques de cholestase, relevés pendant les mêmes années, mais que nous n'avons pu exploiter par manque de renseignements biologiques pendant la grossesse ou dans les suites, ou parce que les accouchements avaient eu lieu en dehors du service, nous obtenons un pourcentage de l'ordre de 0,25 %.

Dans la littérature, les pourcentages sont très variables selon les auteurs.

Le pourcentage d'ictère, pendant la grossesse, varie en effet de 1 pour 10.000 à 6 pour 1.000 (FREXINOS -34-). HAEMMERLI relève un ictère pour 1.500 grossesses (40). Et parmi ces ictères, le pourcentage de cholestase gravidique est lui aussi très variable.

HAEMMERLI en note 20 % en Suède. RENCORET, au Chili (cité par FREXINOS), en note 31 sur 32. FRIEDLANDER (35) au Danemark 76 %.

Ce type de syndrome semble plus fréquent en deux régions du globe : les pays scandinaves et le Chili, sans causes connues.

Il est donc difficile de se faire une idée de la fréquence exacte de ce syndrome.

d) Ethnie :

Nous avons 52 % de patientes françaises, 10 % d'origine espagnole, 10 % d'origine portugaise, 5 % d'origine réunionnaise, 28 % d'origine nord-africaine (Algérie 60 %, Tunisie 40 %). Ce qui est en corrélation avec les groupes ethniques, dans les entrées du service, déterminés sur la population totale en 1975 (Françaises 56 %, péninsule ibérique 7,5 %, Afrique du Nord 29 %).

Nous n'avons donc pas trouvé de prédominance d'une ethnie par rapport à une autre pour ce syndrome dans nos observations.

e) Age :

La moyenne d'âge de notre population est de 30 ans, chiffre qui est en rapport avec les cas décrits dans la littérature. Dans notre groupe, la plus jeune patiente a 18 ans, la plus âgée 40. Il ne semble donc pas y avoir de corrélation avec une tranche d'âge particulière basse ou élevée.

f) Le groupe sanguin :

Aucune corrélation n'a jamais été observée entre cette maladie et le groupe sanguin (HAEMMERLI -40-).

De même, dans notre population, les proportions des groupes rencontrés sont en corrélation avec la population de référence de 1975 :

Groupe A	=	57 %	Population	47 %
Groupe B	=	43 %	Population	42 %

2. Données cliniques :

a) Le prurit :

Ce syndrome de cholestase gravidique est stéréotypé dans son développement. Il débute par un prurit, considéré comme le maître symptôme.

C'est un prurit important, généralisé, rebelle prédominant parfois aux extrémités, entraînant souvent une insomnie et des lésions de grattage importantes.

La date d'apparition du prurit varie dans nos observations entre 19 et 36 semaines de grossesse (calculées d'après la date du début des dernières règles). La moyenne ainsi observée est de 30 semaines, correspondant au troisième trimestre de la grossesse, date généralement admise par les différents auteurs comme date du début des troubles. Ce prurit n'est en général précédé d'aucun symptôme tel fièvre ou arthralgie, fait constaté par la plupart des auteurs.

Mais il peut être accompagné, et parfois précédé, de vomissements (15 % de nos observations) en moyenne dans 20 % des cas de la littérature, JOHNSON (48), SAMSIÖE (78).

Le prurit peut être le seul symptôme, réalisant ainsi la forme de prurit gravidique, isolé, considérée comme une forme fruste de cholestase intra-hépatique gravidique mais ayant les mêmes conséquences sur la grossesse (sept observations).

b) L'ictère :

Il apparaît en général entre une et trois semaines après le début du prurit, mais il peut aussi en être concomitant. Dans nos observations, une moyenne de deux semaines d'intervalle est enregistrée, en coïncidence avec les cas de la littérature. On ne note parfois qu'un sub-ictère conjonctival (cinq observations) mais l'ictère peut être cutanéomuqueux, en général peu marqué. Il est accompagné d'urines colorées, et l'on note quelquefois une décoloration des selles.

En l'absence de traitement, ictère et prurit évoluent progressivement pour atteindre leur maximum d'intensité dans les quinze jours précédant l'accouchement.

c) Les autres signes cliniques :

Ils sont plus contingents : hépatomégalie parfois, molle, modérée, difficile à percevoir en raison de la grossesse. Absence de splénomégalie.

3. Données biologiques :

La cholestase est un syndrome lié à la diminution ou à l'arrêt de la sécrétion biliaire. Ce qui entraîne un reflux dans le milieu intérieur de substances normalement éliminées dans la bile et une synthèse excessive de certaines substances par l'hépatocyte soumis à la cholestase.

La cholestase gravidique est une cholestase intra-hépatique, par atteinte hépatocytaire, dont l'origine est encore inconnue.

L'étude de la cholestase sur le plan biologique se fera au moyen des tests d'exploration fonctionnelle hépatique.

Les résultats doivent être interprétés en fonction des modifications hépatiques liées à l'état gravide. C'est pourquoi, pour chaque test, nous étudierons les chiffres obtenus en rapport avec les chiffres observés au cours de l'état gravide non compliqué de cholestase. On peut classer ces tests en différentes catégories : tests de rétention (ou de cholestase), tests de cytolyse, tests d'inflammation, tests d'insuffisance hépato cellulaire, et autres tests.

A. Les tests de rétention :

a. La bilirubine :

C'est le pigment terminal de la dégradation de l'hémoglobine. Transportée dans le sang par l'albumine, captée par l'hépatocyte, elle est ensuite concentrée et conjuguée à l'aide de l'acide glucuronique pour donner la bilirubine conjuguée hydrosoluble, normalement éliminée par la bile.

En raison de la rétention, il y a passage de cette bilirubine conjuguée dans le sang où on ne l'y trouve pas à l'état normal.

C'est elle qui est responsable de la coloration jaune des téguments et des conjonctives.

Chez la femme enceinte, on peut observer une hyperbilirubinémie libre modérée (FREXINOS -34-) dans 10 à 15 % des cas, s'expliquant par une surcharge en bilirubine libre foetale et par l'excès des hormones stéroïdes qui diminuent les processus de conjugaison et d'excrétion de l'hépatocyte.

Mais cette hyperbilirubinémie reste toujours modérée, 10 à 15 mg/l, et de toutes façons sous forme libre.

Dans la cholestase gravidique, on observe une augmentation du taux de bilirubine totale associée à la présence de bilirubine conjuguée, le plus souvent prédominante. Dans notre étude, les chiffres extrêmes sont de 7 à 67 mg/l de bilirubine totale, avec une moyenne de 28 mg/l, montrant par là qu'il s'agit d'une hyperbilirubinémie modérée.

Le chiffre extrême supérieur de la littérature est de 120 mg/l. La moyenne se situant aux alentours de 30 mg/l. Dans la majorité des cas, le pourcentage de bilirubine conjuguée est le plus important (moyenne 65 % dans nos observations).

b. Le cholestérol :

On assiste, au cours des cholestases, à une augmentation le plus souvent modérée, du taux de cholestérol plasmatique. Dans l'état gravide, il a été observé (HYTTEN -45- FREXINOS -34-) que la cholestérolémie augmentait à partir du quatrième mois pour atteindre son maximum au cours du huitième mois. Une augmentation, jusqu'à 5 g/l (pour une normale à 2,5 g/l), a pu être observée ; mais en moyenne elle ne dépasse pas 3 g/l.

Dans nos observations, nous obtenons une élévation modérée du cholestérol sérique (maximum observé 4,20 g/l) et une moyenne de 3,15 g/l.

Ceci est en conformité avec les observations de la littérature qui rapportent une augmentation modérée, quasi constante, de la cholestérolémie. Mais cette augmentation se fait sans modification du rapport cholestérol total sur cholestérol estérifié.

Il est à signaler qu'il existe d'autres anomalies des lipides sériques qui n'ont pas été étudiées dans nos observations :

Pour les suédois, l'un des témoins majeurs de la cholestase serait la lipoprotéine-X. Une lipoprotéine que l'on ne trouve dans le sérum qu'en cas de cholestase (que celle-ci soit intra ou extra-hépatique).

Elle est d'ailleurs utilisée par nombre d'entre eux comme critère diagnostique de la cholestase gravidique (JOHNSON -48- SAMSIOE -80- FURHOFF -36-).

On a également constaté une modification importante des lécithines au cours de l'évolution du syndrome cholestatique (SAMSIOE -81-) avec diminution du taux de l'acide palmitique et augmentation du taux de l'acide oléique.

c. Les phosphatases alcalines :

Produites par le foie, les os, le placenta et l'intestin, leur augmentation est un bon signe de rétention biliaire. Au cours de la grossesse, il existe une augmentation du taux sérique de la phosphatase alcaline (KREJS -54- HYTTEN -45- FREXINOS -34-). Cette augmentation est due à une hausse de la fraction thermostable (non inactivée à 65°C.) de la phosphatase, représentant de 40 à 70 % de l'activité globale de la phosphatase en provenance du placenta.

C'est pourquoi l'on peut avoir, sans cholestase, une augmentation jusqu'au double du taux normal des phosphatases alcalines au cours de la grossesse. Nous avons donc pris comme référence un taux supérieur à deux fois la normale.

En raison de techniques de dosages différentes selon les observations, nous avons effectué tous les calculs de corrélation et estimé la limite supérieure de la normale à 150 mUI/ml. La moyenne observée, dans notre étude, est de 425 mUI/ml, soit trois fois la normale environ, avec un maximum observé de 875 mUI/ml.

d. Les autres enzymes de la cholestase :

Ce sont la 5'Nucléotidase et la gamma glutamyl transférase. Ils sont moins utilisés que le dosage des phosphatases alcalines, celui-ci étant simple et fiable. Dans l'état grévise non compliqué, la 5'Nucléotidase n'augmente pas, contrairement aux phosphatases alcalines, car elle n'est produite que par le foie.

Son taux suit sensiblement celui des phosphatases alcalines.

Dans les observations où elle a été testée, nous avons trouvé un taux deux à trois fois supérieur à la normale.

Le taux de la gamma glutamyl transférase n'augmente pas non plus dans la grossesse normale et est utilisé par certains auteurs comme critère diagnostique dans la cholestase gravidique.

e. La rétention de la B.S.P. :

Chaque fois qu'il y a cholestase, on note une rétention importante de la bromesulfonephtaleïne, substance dont l'excrétion est voisine de celle de la bilirubine. Sa rétention a été trouvée constante et importante dans nos observations où elle a été testée (trois cas) ainsi que dans les observations de la littérature où elle a été pratiquée.

En fait son étude a peu d'intérêt, car dès qu'il y a présence de bilirubine conjuguée, la courbe sera rétentionnelle.

B. Les tests d'inflammation :

Ces tests explorent l'augmentation des immunoglobulines, éventualité fréquente au cours des cirrhoses et des hépatites aiguës.

Durant la gravidité, la concentration des protéines sériques tend à s'abaisser progressivement (HYTTEN -45-) mais ceci correspond à une hypoprotidémie de dilution due à l'augmentation du volume plasmatique.

Il a été également observé une augmentation des alpha 1 et 2 et Béta globulines (FREXINOS -34-) entraînant des anomalies des tests de floculation. Dans la cholestase gravidique, il n'existe pas d'anomalies de ces tests de floculation et nous n'en avons pas trouvé dans nos observations. L'électrophorèse des protéines met parfois en évidence une diminution du taux de l'albumine plasmatique et une augmentation des Béta globulines ce qui se vérifie dans nos observations. Taux inférieur de l'albumine 35. Taux supérieur des Béta globulines 25 % (moyenne 21,6 %).

On n'observe guère, dans nos observations, d'hypoprotidémie. Chiffres compris entre 59 et 77 g/l (moyenne 67 g/l).

C. Les tests de cytolyse :

Traduisant la souffrance de l'hépatocyte, ils sont le témoin de la libération dans le milieu intérieur de substances normalement contenues dans l'hépatocyte. Le dosage essentiel est celui des transaminases sériques enzymes essentiels du métabolisme des acides aminés libérés dans le sérum en cas de destruction cellulaire importante.

On n'observe pas de variations de ces enzymes pendant la grossesse non compliquée (KATER -51- FREXINOS -34-).

Dans la cholestase gravidique leur taux est normal ou augmenté, mais moins que dans une hépatite aiguë par exemple.

C'est surtout la transaminase glutamo pyruvique (SGPT) qui subit cette augmentation.

Dans nos observations, dans 9 cas sur 23, elles sont tout à fait normales (inférieures à 43 mUI/ml). La valeur maximale observée est de 295 et

285 respectivement pour SGPT et SGOT. En moyenne, l'augmentation en est modérée :

valeur moyenne de S.G.P.T.	145 mUI/ml
valeur moyenne de S.G.O.T.	139 mUI/ml

soit environ trois fois le maximum normal.

Les chiffres les plus élevés étant obtenus au cours de cholestase d'évolution relativement longue traduisant ainsi la souffrance cellulaire.

D. Les tests d'insuffisance hépato cellulaire :

Ils traduisent l'atteinte de la fonction hépatocytaire et correspondent à la diminution des fonctions de synthèse et d'épuration de l'hépatocyte.

Ce sont : la diminution du cholestérol sérique (en particulier de la fraction estérifiée) des facteurs du complexe prothrombinique, du fibrinogène et de l'albumine sérique.

Chez la patiente gravide, ils ne sont pas modifiés (HYTTEN -45-).

De même, dans nos observations de cholestase gravidique et dans celles de la littérature.

Les tests complets de coagulation pratiqués chez cinq patientes n'ont montré aucune altération des différents facteurs.

Le taux de prothrombine, pratiqué dans toutes nos observations, n'est diminué que dans cinq cas sur 23, de manière modérée (minimum 67 %).

Dans la littérature ont été signalés quelques cas de diminution importante du T.P. (< 60 %) mais en général il est noté normal.

Cette hypoprothrombinémie est due à la cholestase qui entraîne une diminution de l'absorption de la vitamine K, elle remonte avec vitamine K parentérale (KOLLER +).

Le cholestérol, nous l'avons vu, est plutôt augmenté et ne subit aucune variation du rapport cholestérol total / cholestérol estérifié.

E. Les autres examens paracliniques :

1. Les sels et acides biliaires sériques :

Ils n'ont pas été dosés dans nos observations, la technique de dosage séparé par chromatographie des acides biliaires sériques est encore récente.

Leur augmentation témoigne du syndrome rétentionnel : les acides biliaires primaires sont produits par le foie à partir du cholestérol, ce sont l'acide cholique (Tri OH) et chenodésoxycholique (Di OH), puis ils sont excrétés par la bile et réabsorbés en grande partie au niveau de l'iléon (cycle entéro-hépatique) ; d'où l'augmentation de leur concentration sérique.

Dans la cholestase gravidique, ils sont tenus pour responsables du prurit (par dépôt sous la peau) en association probable avec les oestrogènes (SJOVALL -85-).

Ils peuvent être retrouvés augmentés en dehors de l'épisode cholestatique chez certains patients atteints de cholestase récidivante bénigne familiale (LEVY -62-).

C'est essentiellement la fraction Tri OH qui est augmentée. Rapport normal chez la patiente gravide sans cholestase $\text{Tri OH} / \text{Di OH} = 0,5$. En cas de cholestase gravidique ce rapport passe à 4.

Un examen facile à pratiquer est la recherche de sels et pigments biliaires urinaires : positive en cas de cholestase.

Elle est retrouvée dans neuf de nos observations.

Elle doit être répétée car leur élimination est intermittente .

2. L'antigène Australia :

La recherche de l'antigène HBs (antigène de surface de l'hépatite B) s'est avérée négative dans les observations où elle a été pratiquée (19 sur 23) tant chez la mère que chez l'enfant.

Cette recherche doit, de toutes façons, être systématique pour pouvoir éliminer une hépatite virale type B.

3. La numération formule sanguine :

Dans l'état gravide non compliqué, il existe une augmentation des volumes plasmatique et globulaire et une diminution du nombre des érythrocytes de l'hémoglobine et de l'hématocrite (HYTTEN -45-).

Les résultats obtenus dans nos observations ne diffèrent pas de ceux des grossesses normales.

Chiffres compris entre 3.620.000 G.R. et 4.120.000 G.R. (minimum dans les grossesses normales 3.700.000).

Hémoglobinémie compris entre 9,5 et 12,9 g/l (normale dans la grossesse 11 à 12 g/l).

4. La radiographie simple :

La radio simple de l'hypocondre droit est possible lors du troisième trimestre de la grossesse.

Elle permet d'éliminer, lorsqu'elle est réalisée, une cholestase d'origine extra hépatique par lithiase radio opaque.

Nous n'en avons pas l'expérience dans nos observations.

5. Les radiographies biliaires par produit de contraste :

Elle semble difficile à réaliser en raison de l'état gravide, et est impossible lorsqu'un ictère est associé.

Son intérêt réside dans l'association fréquente de lithiase vésiculaire au cours des cholestases gravidiques (VACHON -93-). Elle peut être réalisée alors après l'accouchement, après disparition ou diminution de l'ictère.

Elle a été réalisée dans trois de nos observations (3-19-22) et n'a pas montré d'obstacle extra-hépatique ni de lithiase vésiculaire.

6. La ponction biopsie du foie et la laparoscopie :

On en retrouve de nombreux exemples dans la littérature.

Elles ont été pratiquées pendant ou après la grossesse. HAEMMERLI (40) rapporte sept cas de biopsies hépatiques pendant la grossesse, au cours de onze interventions abdominales pour interruption de grossesse, pour laparotomie exploratrice, ou pour césarienne.

ADLERCREUTZ (1) a pratiqué aussi des ponctions biopsies pendant la grossesse, et après l'accouchement. Les résultats montrent une architecture hépatique respectée, des espaces portes normaux, la seule anomalie étant l'existence d'une stase biliaire centrolobulaire avec dilatation et présence de thrombi dans les canalicules.

En microscopie électronique, ADLERCREUTZ (1) FINARDI (33), ont été notées des lésions des canalicules à type de dilatations, et des lésions des organites intra-cellulaires, dilatation du réticulum endoplasmatique, mitochondries géantes.

Une seule ponction biopsie du foie a été pratiquée dans nos observations (obs. n° 24), trois semaines après l'accouchement, "Apparence strictement normale, aucune inflammation ni stéatose, ni nécrose. L'espace porte a été vu et seulement légèrement augmenté de volume".

Lors de laparoscopies ou d'interventions chirurgicales, lors de cholestases gravidiques (HAEMMERLI -40-), le foie a été observé d'apparence normale, parfois légèrement augmenté de volume.

4. Les données évolutives :

L'évolution est assez schématique, toute symptomatologie a disparu dans les quinze jours à un mois après l'accouchement.

Les signes cliniques (prurit et ictère) et biologiques diminuent progressivement dans les suites de couches. La plus longue évolution notée dans nos observations est de un mois (obs. n° 10).

QUERLEU (70) signale l'exacerbation possible du prurit dans le post-partum immédiat, elle n'a pas été notée dans nos observations.

Chapitre VI :

- L E D I A G N O S T I C D E C H O L E S T A S E

----- G R A V I D I Q U E -- -----

1. Le diagnostic positif :

Le diagnostic pourra être évoqué en fonction des différentes données : étiologiques, cliniques, paracliniques et évolutives.

- Critères étiologiques :

Essentiellement, il s'agit de la présence d'antécédents familiaux de cholestase gravidique récidivante.

Les antécédents personnels de cholestase lors d'une grossesse antérieure constituent aussi un critère de choix, mais il faudra se méfier des autres possibilités d'ictère récidivant (dont nous parlerons plus loin).

- Critères cliniques :

L'apparition, au cours du troisième trimestre de la grossesse, d'un prurit généralisé précédant ou non un ictère apyrétique et non douloureux. Avec une absence de causes déclenchantes (prise médicamenteuse, vomissements graves) ou de prodromes de type hépatitique, fera évoquer ce syndrome.

- Critères paracliniques :

Les tests fonctionnels hépatiques, révèlent la nature cholestatique de l'atteinte :

- . Phosphatases alcalines, 5'Nucléotidases augmentées, hyperbilirubinémie mixte avec prédominance de bilirubine conjuguée, augmentation du cholestérol sérique, courbe d'épuration de la B.S.P. rétentionnelle ;
- . La transaminasémie normale ou augmentée au cours de l'évolution, la négativité de l'antigène HBs et des tests de floculation viennent aider au diagnostic ;
- . La radiographie simple ne montre pas de calcul radio-opaque.
- . La ponction-biopsie du foie révèle des signes histologiques de cholestase en microscopie optique et/ou électronique, sans cytolyse, ni nécrose, fibrose ou inflammation.

- Critères évolutifs :

sont représentés par la disparition des signes cliniques et paracliniques de cholestase gravidique dans le post partum, en moyenne dans les deux semaines suivant l'accouchement.

2. Le diagnostic différentiel :

Il se fait avec les autres causes d'ictères gravidiques, ictères de coïncidence ou ictères liés à l'état gravide.

Il est difficile à faire en cas de première atteinte mais aussi en cas d'atteinte récidivante, toutes ces causes d'ictère pouvant récidiver au cours de grossesses successives, ou des ictères d'étiologies différentes pouvant se succéder lors de grossesses différentes.

a. Les ictères intercurrents :

1. Il s'agit essentiellement de l'hépatite virale dont le diagnostic sera évoqué sur une phase pré-ictérique troublée, une hépatomégalie, une transaminasémie élevée, un syndrome inflammatoire avec hypergammaglobulinémie, la présence éventuelle d'antigène HBs en cas d'infestation par le virus B, la ponction biopsie hépatique.
2. Il peut également s'agir d'une cholestase extra-hépatique, par lithiase ou tumeur, dans ce cas les signes associés (douleurs, fièvre) le contexte (baisse de l'état général), l'ictère plus intense et les antécédents pourront aider à redresser le diagnostic.
3. La cirrhose biliaire primitive peut se révéler pendant la grossesse, et plusieurs cas d'évolution vers la chronicité d'une cholestase gravidique, réalisant le tableau d'une cirrhose biliaire typique, ont été signalés (VACHON -94-) ; les examens cliniques, paracliniques et le passage à la chronicité aidant au diagnostic.
4. Les ictères métaboliques, type Dubin-Johnson, Rotor ou la cholémie de Gilbert, peuvent se révéler pendant une grossesse, les antécédents familiaux, les atteintes en dehors de la grossesse et les examens paracliniques facilitent le diagnostic.
5. Les ictères par hémolyse pourront être évoqués sur l'examen clinique (splénomégalie), les résultats de la numération formule sanguine, l'hyperbilirubinémie essentiellement libre, l'étude de la résistance des globules rouges.
6. Le cancer du foie et les lymphopathies malignes sont des éventualités rares, mais pourront être évoquées devant un contexte clinique et un ensemble d'examens paracliniques particuliers.

7. Les hépatites médicamenteuses et toxiques seront évoquées devant la prise de phénotiazines (chlorpromazine en particulier), d'I.M.A.O. (iprioniazine), de sulfamides, de Novobiocine, d'INH^R, de Rifampycine, ou devant la possibilité d'intoxications par le Tétrachlorure de carbone, l'amanite phalloïde, le phosphore ou certains dérivés benzéniques.

b. Les ictères propres à la grossesse :

Il s'agit :

- soit d'ictères satellites d'une autre pathologie :
 - . au cours des vomissements gravidiques, le contexte clinique évocateur, les signes de déshydratation imposent le diagnostic.
 - . au cours des pyélonéphrites gravido-toxiques, les signes cliniques urinaires, les examens d'urine, le contexte septicémique évoqueront le diagnostic.
- soit d'une pathologie propre à la grossesse :
 - . dégénérescence graisseuse aiguë du foie (ou stéatose aiguë gravidique) SHEEHAN. Ictère grave, avec signes fonctionnels et généraux importants, entraînant la mort du fœtus in utero et fréquemment le décès de la mère.

Chapitre VII :

- L ' A S P E C T O B S T E T R I C A L -

1. La grossesse :

1. La pathologie associée :

=====

En dehors des signes qui peuvent accompagner le prurit et l'ictère, il peut y avoir association d'autres pathologies gravidiques ou surajoutées à la grossesse. Celles-ci pourraient avoir une répercussion sur la cholestase par elles mêmes ou éventuellement par leur thérapeutique.

Dans nos observations, nous avons relevé :

a) Pathologie gravidique :

- Vomissements :

Nous en avons trouvés dans trois de nos observations, contemporaines ou précédant l'apparition de la cholestase (obs : 3, 4, 22).

Ces vomissements passagers, ou de longue durée, sont retrouvés dans la littérature avec une fréquence atteignant 20 % à 30 % (JOHNSON -48-). On pense qu'ils sont liés à une surcharge oestrogéniques agissant sur le métabolisme hépatique chez ces patientes prédisposées. En général, ils réagissent bien à une thérapeutique symptomatique.

- Hypertension artérielle :

Nous la retrouvons dans deux de nos observations :

. Observation n° 1 : apparition à la fin du deuxième trimestre de la grossesse. Persistant jusqu'à l'accouchement. Elle ne cède pas pendant le travail (16/10) et son association à un arrêt de la dilatation, un ralentissement précoce du R.C.F., un arrêt de la dilatation conduit à une césarienne.

. Observation n° 22 : Apparition d'une hypertension à 13,5/10 à la vingt huitième semaine, bien corrigée par le régime associé à la prise de LA-SILIX^R puis d'ALDOMET^R, elle n'est pas retrouvée lors de l'accouchement.

FURHOFF (36) a retrouvé une hypertension chez presque 50 % de ces patientes, sans noter de corrélation entre la présence de cette hypertension et la présence ou la sévérité de la cholestase.

b) Pathologie surajoutée :

- Infection urinaire :

Deux cas ont été retrouvés dans nos observations, chez ces deux patientes, les examens cytot bactériologiques étaient négatifs et le traitement terminé lors de l'apparition de la cholestase. Il ne semble pas y avoir de relations entre les deux pathologies.

Dans la littérature, ROSZKOWKI et RENCORET (cités par DELLA TORRE -19-) ont rencontré respectivement 30 % et 21 % d'infection urinaire.

- Varices :

Retrouvées dans trois de nos observations (6-17-19) peu gênantes, elles existaient également avant l'apparition des signes de cholestase.

- Il existe deux cas d'association assez particulière :

- . Un état prédiabétique, avec hyperglycémie provoquée perturbée (obs. n°2) traitée par le régime et dont le travail a été déclenché avant terme.
- . Un virage toxoplasmique a été retrouvé entre deux examens de laboratoire (obs. n° 17) sans signes cliniques, la cholestase est survenue deux mois après le virage, la patiente n'avait pris aucun médicament, il n'a pas été retrouvé d'anomalies chez l'enfant.

2. Les moyens de surveillance de la grossesse :

=====

En dehors de la surveillance clinique normale de toute grossesse, il existe des examens complémentaires permettant de surveiller la fonction placentaire et la vitalité foetale, et d'autres permettant d'établir les critères de maternité foetale.

A. Surveillance de la vitalité foetale :

a) Les dosages hormonaux :

Les plus fréquemment utilisés sont le dosage des stéroïdes hormonaux et celui de l'hormone lactogénique du placenta.

1) Les stéroïdes hormonaux

Les oestrogènes peuvent être dosés dans le sang et dans l'urine. Nous n'avons pas l'expérience de dosages plasmatiques, encore récents, dans nos observations.

L'élimination urinaire se fait principalement sous forme d'oestriol, provenant de précurseurs élaborés par les surrénales du fœtus et transformés par le placenta. Ils sont donc un reflet de la fonction placentaire et de la vitalité foetale.

Il existe des variations quotidiennes importantes, aussi le dosage se fait-il sur 24 heures.

Le taux peut être modifié par les affections rénales et certains médicaments, en particuliers corticoïdes, désinfectants urinaires mandeliques, ampicilline, diurétiques, laxatifs (cascana, sené) . Aussi le dosage des oestriols urinaires est-il accompagné du dosage de la créatinine urinaire.

L'interprétation de ces dosages est faite en fonction des limites supérieures et inférieures fournies par le laboratoire.

Ces dosages ont été effectués chez 13 de nos 19 patientes : les résultats ont toujours été dans les limites de la normale et n'avaient pas de variations significatives lorsqu'ils étaient répétés.

Dans un seul cas (obs. n° 21), ils ont été trouvés effondrés, il s'agissait d'une grossesse arrêtée avant le dosage.

Pour QUERLEU (70) et ADLERCREUTZ (2), ils sont notés comme étant normaux, gardant leur valeur pour la surveillance de la vitalité foetale.

2) L'hormone lactogénique placentaire (H.L.P.) ou H.Chorionique somatomammotrophique (H.C.S.)

Cette hormone est sécrétée en grande partie par le placenta et déversée dans la circulation maternelle. Elle ne subit aucune variation nycthémérale, n'est pas influencée par les repas ou l'activité physique. Sa diminution doit faire craindre un risque foetal.

Son dosage est réalisé par une simple ponction veineuse. Il a été réalisé dans trois de nos observations.

Les taux en étaient normaux pour l'âge de la grossesse, dans un cas (obs. n° 7) ils étaient légèrement augmentés mais il s'agissait d'une grossesse gémellaire.

Nous n'avons pas retrouvé d'étude de cette hormone dans la littérature à propos de la cholestase gravidique.

b) L'indice méconial :

Cet examen nécessite une amniocentèse ; il renseigne sur le degré de souffrance du fœtus in utéro, par étude spectrophotométrique du liquide amniotique qui permet d'apprécier la quantité de pigment méconial.

Le résultat s'inscrit sur un tableau divisé en trois zones : inférieur à 0,10 zone A (normale), entre 0,10 et 0,30 zone B (suspicion de souffrance foetale), supérieur à 0,30 (souffrance foetale).

L'indice méconial a été recherché dans une seule de nos observations (n° 20) et était à 0,20, zone B, de souffrance foetale progressive.

WILLOUGHBY (99) a démontré que cet indice était plus élevé chez les patientes ayant une hyperbilirubinémie pendant leur grossesse, même si celle-ci n'était pas évidente cliniquement (absence d'ictère).

c) Les moyens physiques :

Ils apprécient :

- . soit la croissance du fœtus : céphalométrie et thoracométrie ultrasonique ;
- . soit sa vitalité : amnioscopie, enregistrement du rythme cardiaque foetal.

1) Etude du diamètre bipariétal par échographie :

Elle a été réalisée dans quatre de nos observations. Les mesures se projettent sur la courbe normale de croissance du bipariétal (SALUSSO-LA-79-).

N'étant pas en possession de mesures successives, nous n'avons pu étudier la croissance du fœtus.

2) L'amnioscopie :

Elle a été réalisée chez six patientes dans notre étude à l'entrée en salle de travail.

Pendant la grossesse, le col était fermé, rendant cet examen impossible.

Dans deux cas (4-10), le liquide était clair, il n'existait pas d'autres signes de souffrance fœtale.

Dans deux cas, ce liquide était méconial (12-13) et dans un cas teinté (9). Il n'y a pas eu de variations du rythme cardiaque fœtal pendant les enregistrements. Le score d'Apgar de ces enfants était de 10 à la naissance.

3) L'enregistrement du rythme cardiaque fœtal :

C'est un examen simple, sans risques ni pour la mère, ni pour l'enfant.

Cet enregistrement a été réalisé pendant la grossesse dans dix de nos observations. Les enregistrements étaient normaux, témoignant d'une bonne vitalité fœtale.

Un seul test au syntocynon, à la trente neuvième semaine (obs. n° 13) il n'a pas mis en évidence d'anomalies et l'accouchement s'est déclenché dans les suites immédiates : naissance d'un enfant de 3.100 g ; score d'Apgar 10 à la première minute.

B. Les critères de maturité fœtale :

Ils sont de deux types :

- radiographie fœtale,
- étude cytologique et biochimique du liquide amniotique.

1. La radiographie fœtale (MAGNIN -66-)

Elle renseigne sur la maturité fœtale par l'étude des points d'ossification :

- . point épiphysaire inférieur du fémur (BECLARD)
 - . point épiphysaire supérieur du tibia (TODT)
- qui apparaîtraient respectivement à la trente-sixième et trente-huitième semaine de grossesse.

Elle a été réalisée dans trois de nos observations (7-19-23).

Dans la première, à la trente-sixième semaine d'aménorrhée, il s'agissait d'une grossesse gémellaire, présence de points de BECLARD. Accouchement quinze jours plus tard de jumeaux, d'une maturité de trente huit semaines n'ayant pas présenté de complications à la naissance.

Dans la deuxième observation, radiographie réalisée à la trente-deuxième semaine, absence de points d'ossification. Accouchement à la trente-troisième semaine d'un garçon de 2.060 g. (suites favorables).

Dans la troisième observation, le cliché, réalisé à la trente-et-unième semaine, à la veille de l'accouchement, ne mettait en évidence ni points

d'ossification, ni malformations évidentes : naissance d'un enfant prématuré de trente-et-une - trente-deux semaines, décédé par surinfection après maladie de membrane hyaline stade 2.

2. Etude du liquide amniotique :

Elle est réalisée par amniocentèse, nous n'en avons qu'un seul exemple dans nos observations (n° 19). Elle a été pratiquée alors que la malade présentait une menace d'accouchement prématuré à la trente-troisième semaine : cellules oranges 9 %, L/S et Clements non faits. L'accouchement s'est déroulé le lendemain, la mère avait reçu quatre injections de BET-NESOL-Dépot^R auparavant. L'enfant prématuré de trente-trois semaines, n'a pas présenté de détresse respiratoire.

On étudie dans le liquide amniotique la cytochimie et la biologie : on peut ainsi établir un score de maturité foetale en tenant compte des cellules oranges amniotiques, de la créatinine amniotique et de la taille des points de BECLARD, et en attribuant les scores suivants :

	0	1	2
Cellules oranges	< 15 %	15 à 20 %	> 20 %
Créatinine	< 15 mg/l	15 à 20 mg/l	> 20 mg/l
BECLARD	0	< 5 mm	> 5 mm

On arrive ainsi à une interprétation du score pour la population générale :

0 ou 1	=	âge < 34 semaines
2	=	âge > 34 semaines
3	=	âge > 35 semaines
4	=	âge > 36 semaines
5 et 6	=	âge > 37 semaines

Mais celà ne nous renseigne pas sur la maturité pulmonaire foetale, celle-ci est étudiée par le dosage des phospholipides du liquide amniotique et le calcul du rapport lécithine sur sphingomyéline (L/S) qui, s'il est supérieur à 2, indique une maturité pulmonaire suffisante, de même que le rapport acide palmitique sur acide stéarique, s'il est supérieur à 5, apprécie également la maturité pulmonaire avec des résultats comparables.

L'étude du liquide amniotique semble importante pour apprécier la maturité foetale et surtout la maturité pulmonaire.

Le nombre de nos observations, où les critères de maturité ont été étudiés, est faible, et il semble que la maturité pulmonaire puisse être étudiée de la même façon que pour toute grossesse lorsqu'il y a cholestase gravidique.

2. L'accouchement :

Nous étudierons successivement les moyens de surveillance et les modalités de l'accouchement.

1. Les moyens de surveillance :

=====

A. L'amnioscopie :

Nous en avons déjà parlé lors de la surveillance de la grossesse. Elle est facile à réaliser en début de travail, du fait de la perméabilité du col, et indique la couleur du liquide amniotique et la présentation, permettant ainsi de suspecter une souffrance foetale.

B. Le monitoring :

Au cours du travail, il nous renseigne sur l'état de vitalité foetale, par l'étude du rythme cardiaque. Il doit être associé à l'étude des contractions utérines.

Il a été réalisé dans quinze de nos observations, dans douze d'entre elles, l'enregistrement ne montrait aucune anomalie et les accouchements se sont déroulés sans problème, tous les scores d'apgar à la naissance étaient supérieurs à 8.

Dans trois observations, il a été observé des anomalies :

- Observation n° 2 : rythme cardiaque à 150/mn avec quelques ralentissements précoces ne se répétant pas à chaque contraction. L'étude des gaz du sang, suivant la technique de Saling, était normale. Accouchement spontané, score d'Apgar 10 à une minute.
- Observation n° 1 : hypertension maternelle à 16/10, ralentissements précoces à chaque contraction. Diminution du pH foetal de 7,32 à 7,26, arrêt de la dilatation à 3 cm, indication de césarienne : extraction de 3.110 g. score d'Apgar : 7 à la première minute, 3 à la deuxième minute ; pH artère ombilicale : 7,27 ; veine ombilicale : 7,31. Réanimation métabolique et transat en unité de néo natalogie. Détresse respiratoire modérée, suites favorables.
- Observation n° 9 : ralentissement du rythme cardiaque foetal variable, accouchement spontané, naissance d'un garçon de 3.240 g., score d'Apgar de 10 à une minute.

Donc, quand le rythme cardiaque foetal était normal, nous n'avons pas déploré de souffrance ; par contre, lorsque le tracé était perturbé, il y a eu souffrance foetale (obs. n° 1).

C. L'étude des gaz du sang par la méthode de Saling :

Elle est pratiquée par microméthode après prélèvement d'une goutte de sang foetal au niveau du cuir chevelu sur tube capillaire.

Elle a été réalisée dans les observations où le rythme cardiaque foetal était anormal.

Dans deux cas (2-4), les mesures étaient normales, score d'Apgar des enfants : 10 à une minute.

Dans un cas (1), déjà discuté, une césarienne a permis la naissance d'un enfant qui a du être réanimé.

Le monitoring est donc indispensable au cours du travail pour toute grossesse pathologique. Au moindre doute, l'étude de l'équilibre acido-basique du fœtus lui sera associé.

D. La couleur du liquide amniotique :

Elle est notée au moment de la rupture des membranes.

Un liquide teinté ou méconial est en général signe d'alarme.

Dans nos observations, il existe seize cas où le liquide a été noté teinté ou méconial sur vingt-quatre accouchements, ce qui correspond à 60 % des cas. Alors que dans l'année de référence (1975) on ne retrouve que 15 % de liquides teinté ou méconial lors de l'accouchement.

Dans huit observations, le score d'Apgar était à 10 à une minute, et les suites ont été favorables, mise à part l'observation n° 23 où l'enfant a présenté une maladie des membranes hyalines stade 2.

Dans cinq observations, le score d'Apgar était à 8 ou 9 à la première minute, pour trois enfants les suites ont été favorables. Pour les autres :

- Observation n° 22 : l'enfant, prématuré de vingt neuf semaines, a présenté une maladie des membranes hyalines stade 3 et est décédé brutalement par hémorragie intra ventriculaire ;
- Observation n° 5 : l'enfant a présenté un petit syndrome asphyxique par inhalation de liquide amniotique, mais suites favorables.

Les trois dernières observations sont :

- Observation n° 3 : liquide méconial, expulsion à la vingt-et-unième semaine de deux fœtus de 380 et 420 g.
- Observation n° 16 : liquide méconial, patiente arrivée à dilatation complète, triple circulaire cervicale à la naissance avec score d'Apgar 8 à une minute, 10 à cinq minutes sous l'effet d'une réanimation métabolique ; suites favorables.
- Observation n° 1 : souffrance fœtale, liquide méconial, hypertension artérielle, césarienne, score d'Apgar de l'enfant 7 à une minute, 3 à deux minutes ; intubation, réanimation métabolique ; suites favorables.

Il existe donc un pourcentage important de liquides teinté ou méconial qui constituent un signe d'alarme qui doit faire mettre en oeuvre une surveillance paraclinique intensive du fœtus au cours du travail.

Cette fréquence élevée de liquides amniotiques teintés a été notée à plusieurs reprises dans la littérature et WILLOUGHBY (99) a prouvé que les liquides méconiaux étaient plus fréquents en cas d'hyperbilirubinémie maternelle.

2. Les modalités de l'accouchement :

=====

A. Modes de début :

L'accouchement a débuté spontanément dans 21 observations, parmi lesquelles quatre échecs de blocage du travail pour menace d'accouchement prématuré.

Trois accouchements ont été provoqués :

- Observation n° 12 : déclenchement par bougie de Krause à la trente-neuvième semaine en raison d'un état prédiabétique. Mise en place d'une perfusion de syntocynon (20 gouttes). Accouchement d'un garçon de 4.080 g. score d'Apgar 10 à une minute.
- Observation n° 21 : mort foetale in utéro, déclenchement par perfusion d'ocytociques. Accouchement à la vingt-neuvième semaine d'un fœtus macéré de 550 g.
- Observation n° 13 : test au syntocynon à la trente-neuvième semaine chez une grande multipare, suivi du déclenchement du travail, poursuite de la perfusion. Accouchement d'une fille de 3.080 g. score d'Apgar 10 à une minute.

Sept patientes ont reçu des médicaments antalgiques et antispasmodiques au cours du travail (Dysmalgine^R, Spasmolgine^R, Dolosal^R).

Et deux d'entre elles ont bénéficié d'une anesthésie péridurale (obs. n° 2 et 4) dans les deux cas, les accouchements se sont déroulés spontanément avec score d'Apgar de l'enfant à 10 à la naissance.

B. Modalités d'expulsion :

L'expulsion a été spontanée dans la majorité de nos observations (22/24). La durée moyenne de l'expulsion a été de onze minutes pour l'ensemble des patientes (maximum 20 minutes pour deux primigestes et une grossesse gémellaire). La moyenne calculée, sur la population générale de l'année 1975, est de 10,7 minutes. Il n'existe donc pas d'écart significatif.

Il y a eu une petite extraction pour siège décomplet (obs. n° 22) : prématuré de vingt-neuf semaines, score d'Apgar 8 à une minute, maladie des membranes hyalines stade 3 et décès par hémorragie intra ventriculaire au deuxième jour de vie.

Une césarienne a été pratiquée (obs. n° 1) pour hypertension artérielle maternelle résistant au traitement, ralentissement précoce et souffrance foetale au cours du travail, diminution du pH de 7,32 à 7,26. L'enfant a présenté une petite asphyxie périnatale ; suites favorables ; pH artère ombilicale : 7,27, veine ombilicale : 7,31.

3. Etat de l'enfant à la naissance :

A. Score d'Apgar :

La moyenne des scores d'Apgar, à la première minute, réalisés dans notre série, est de 9,3. La moyenne de l'année 1975 est de 9,06. Aucun score dans notre série n'était inférieur à 7 et 15 sur 23 étaient égaux à 10 à la première minute.

Mais nous avons déploré trois détresses respiratoires par maladie des membranes hyalines (obs. 22-23-24), une asphyxie périnatale lors d'une césarienne (obs. 1) et un syndrome asphyxique par inhalation de liquide amniotique (obs. 5).

B. Réanimation :

Une réanimation classique avec aspiration des voies aériennes supérieures, oxygénation et injection de sérum bicarbonaté a été mise en oeuvre dans cinq de nos observations (7-16-20-23-24), avec un résultat excellent à cinq et dix minutes de vie, correction de la cyanose et de l'hypotonie.

Deux nouveaux nés ont été intubés en salle de travail (obs. 1-22). Le premier pour syndrome asphyxique après césarienne, les suites ont été favorables. Le second pour détresse respiratoire importante, maladie des membranes hyalines stade 3, décès au deuxième jour de vie.

C. Mensurations et maturité :

Pour les calculs dans ce chapitre, nous avons exclu les observations n° 3 (avortement spontané à la vingt-cinquième semaine) et n° 21 (mort foetale in utero, foetus macéré), car elles représentaient des cas trop particuliers et auraient faussé les calculs (foetus de 420 et 380 g respectivement pour l'observation n° 2, foetus macéré de 550 g. pour l'observation n° 21).

Les moyennes ainsi observées, par rapport aux moyennes de référence (année 1975), sont :

- pour l'âge gestationnel : 37 semaines pour 39,2 (série témoin)
- pour le poids de naissance : 2.670 g. pour 3.250 (série témoin)
- pour le périmètre cranien : 33,12 pour 33,24 (série témoin)
- pour la taille à la naissance : 47,8 pour 49,6 (série témoin)

Ces chiffres sont liés à la prématurité, importante dans notre série.

Aussi avons nous établi des moyennes pondérées en ramenant l'indice de la prématurité au niveau observé dans le même service en 1975 qui est de 10,7 %, et en calculant les moyennes selon la formule :

poids moyen des prématurés X % normal des prématurés + poids moyen des enfants matures X (1-% N de prématurés)

Nous obtenons ainsi :

Poids moyen pondéré = 3.097 g. - Taille moyenne pondérée = 49,7 cm

Périmètre crânien pondéré = 34,1 cm.

Ces valeurs correspondent à celles retrouvées pour l'année 1975.

De même, nous avons rapporté les résultats obtenus sur les courbes établies en 1972 dans les services de maternité lyonnais (N.MAMELLE et B.LAUMON), en fonction de l'âge gestationnel. Nous n'obtenons pas d'écart supérieur à + ou - 1.DS (sauf un cas : observation n° 7, enfant de 1.500 g. à trente huit semaines d'aménorrhée, mais il s'agit d'une grossesse gémellaire qui explique la dysmaturité).

Ainsi, en tenant compte de l'âge gestationnel, nous n'obtenons pas d'écarts significatifs, tant sur le poids de naissance, la taille ou le périmètre crânien.

4. Délivrance :

=====

A. Spontanée :

La délivrance a été spontanée et s'est déroulée dans un délai normal (moyenne 12 minutes, moyenne 1975 : 10,26 mn), dans toutes nos observations.

Les poids des placentas, en fonction de l'âge gestationnel et du poids de naissance de l'enfant, sont tous situés dans les limites de la normale.

Il y a eu six envois du placenta en anatomopathologie (obs. n° 5-11-14 19-22-24), cinq résultats sont revenus normaux : "Placenta fonctionnel sans anomalies". Un seul présentait (obs. n° 22) des "lésions d'inflammation aiguë nette, nodules inflammatoires à polynucléaires dans la chambre intervilleuse". Nous n'avons pas retrouvé d'examen bactériologique pour ce cas. Nous n'avons pas trouvé non plus d'étude bibliographique sur ce sujet.

B. Interventions au moment de la délivrance :

Neuf patientes ont subi une révision utérine sous anesthésie générale. Deux fois pour inertie et hypotonie après la délivrance (6 et 9) la révision utérine a ramené quelques caillots.

Sept fois pour placenta douteux ou incomplet (3-7-15-17-18-21-22), la révision utérine a ramené des débris placentaires et des caillots.

Nous avons donc une moyenne de 36 % de révisions utérines. La moyenne normale d'intervention établie en 1975 est de 22 %. Vu le nombre peu élevé d'observations, l'écart ne nous semble pas pouvoir être pris en considération, nous ne pouvons en tirer aucune conclusion.

5. Devenir de l'enfant :

=====

A. Suites favorables :

Pour tous les enfants nés à terme (14 enfants), les suites ont été sim-

ples, il n'y a eu ni infection, ni détresse respiratoire. L'examen clinique pratiqué à la maternité n'a relevé aucune anomalie ou malformation.

Un seul de ces enfants a été hospitalisé en néonatalogie pour dysmaturité (obs. n° 7 : jumeaux de 1.500 g) il n'a présenté aucun incident pendant la période néonatale, mis en couveuse pendant trois semaines, il sort de l'unité à un mois de vie (2.190 g). L'examen clinique est négatif.

Parmi les prématurés, cinq n'ont posé aucun problème dans la période néonatale (obs. 14-17-18-19-20). Hospitalisés en néonatalogie, ils n'ont présenté aucun trouble respiratoire, les prélèvements pratiqués sont revenus stériles, l'examen clinique, à la sortie du service, était entièrement négatif.

B. Complications :

Nous avons observé :

- un avortement spontané à la vingt-et-unième semaine d'aménorrhée (obs. 25), il s'agissait d'une grossesse gémellaire, qui s'est terminée par l'expulsion spontanée de deux foetus de 380 et 420 g.
- une mort du foetus in utéro découverte à la vingt-septième semaine d'aménorrhée. L'accouchement provoqué à la vingt-neuvième semaine a révélé un foetus de 550 g macéré.

Les autres enfants étaient vivants à la naissance. Parmi ceux-ci trois enfants nés prématurés ont présenté des complications :

- . Observation n° 22 : maladie des membranes hyalines stade 3 chez un prématuré de vingt-neuf semaines. Mis sous pression négative intermittente. Décès brusque par hémorragie intra ventriculaire de cause inconnue au deuxième jour de vie.
- . Observation n° 23 : prématuré de trente-et-une semaines, maladies des membranes hyalines stade 2, Silverman à 5. Assistance ventilatoire. Les prélèvements reviennent négatifs. Guérison au quatrième jour puis décès au quinzième jour de vie par surinfection à Klebsiella. Septicémie et péritonite médicale, méningite et décès.
- . Observation n° 24 : prématuré de trente-deux semaines. Détresse respiratoire à l'entrée en service de néonatalogie. Silverman à 4. Examen clinique normal. Aggravation rapide de la détresse respiratoire, persistance d'une acidose métabolique, décès à la huitième heure de vie par hémorragie intra pulmonaire dont la cause échappe. Prélèvements bactériologiques et bilan de coagulation étaient négatifs.

Aucune autopsie n'a été pratiquée pour ces cas.

6. Le pronostic :

=====

A. Maternel :

Dans nos observations, il est constamment favorable.

- . Nous n'avons pas observé d'hémorragies de la délivrance au contraire de PERREAU (69) qui en note quatre dans une série de 27 accouchements, ou

de REID (73) qui en note 5/56 ou de FRIEDLAENDER (35) qui note, dans ses observations (103 cas) 14 % de pertes sanguines supérieures à 500 ml, malgré une crase sanguine normale.

- L'évolution vers la cirrhose est bien rare, mais possible. VACHON (94) en rapporte une observation et cite les cas de la littérature. Mais l'on peut se demander si la grossesse n'est pas que le facteur révélateur d'une cholestase préexistante mais latente.
- La sensibilité aux oestroprogestatifs : Elle est très fréquente, et des épisodes de cholestase sous oestroprogestatifs après une cholestase gravidique sont souvent rencontrés dans la littérature (DE PAGTER -21-, DRILL -23-, ELLIOTT -29-, MEDLINE -67-, THOMPSON -87-, THULLIN -88-, VACHON -90- et VOIROL -97-).

Les cholestases sous oestroprogestatifs sont identiques à celles de la grossesse, tant du point de vue biologique qu'histologique (mêmes lésions à la ponction biopsie hépatique).

Pour certains auteurs, les progestatifs seraient données à cet effet, n'induisant pas de nouvelles poussées de cholestase ; mais l'on connaît la possibilité d'atteinte hépatique dans les traitements par progestatifs de synthèse à forte dose, et il semble permis de douter de l'inocuité de ces spécialités chez ces patientes dont la sensibilité aux stéroïdes hormonaux est reconnue.

Nous n'avons pas l'expérience de ces récurrences sous pilule, dans nos observations, la contraception proposée à nos patientes, qui en faisaient la demande, étant de type mécanique (stérilet ou diaphragme).

- La coexistence d'une lithiase vésiculaire est parfois retrouvée en pratiquant des radiographies biliaires après accouchement (VACHON -93- et BERTRAND -5-).

Et FURHOFF (36-37) a démontré, en reprenant quinze et vingt ans plus tard les observations princeps de Thorling, que ces malades, qui avaient présenté une cholestase récidivante gravidique, étaient atteintes de lithiase vésiculaire dans une proportion plus importante et significative par rapport à une population témoin.

B. Foetal :

Ce pronostic est diversement apprécié dans la littérature. FRIEDLAENDER (35) note 32 % d'accouchements prématurés et 28 % de mortalité périnatale sur 103 accouchements. BLANC (8) note 4 avortements et 6 décès néonataux sur 24 grossesses. TRAISSAC (89) rapporte 16 décès parmi 51 enfants nés à terme et 14 décès parmi 20 prématurés sur 71 grossesses. REID (73), sur 56 grossesses, note 36 % d'enfants prématurés, 11 % de décès périnatal.

Pour d'autres, le pronostic est meilleur, BERTRAND (7) ne constate aucun décès sur 15 grossesses ; JOHNSON, cité par FREXINOS (34), ne trouve pas d'incidence particulière par rapport à une série témoin.

Dans nos observations, nous notons :

- l'expulsion spontanée, à la vingt-et-unième semaine (obs. n° 3), de deux foetus non viables (380 et 420 g.

- . un foetus mort in utéro, déclenchement réalisé à la vingt-neuvième semaine : foetus macéré (550 g) ;
- . 9 accouchements prématurés sur 24 grossesses (soit 36 %) dont trois avec décès néonatal. Deux dans le post partum immédiat (huitième heure et deuxième jour) (obs. 22-24) d'hémorragie intra ventriculaire et d'hémorragie intra pulmonaire dans un contexte de détresse respiratoire importante par maladie des membranes hyalines. Le dernier au quinzième jour de vie, par surinfection à Klebsiella, après guérison au quatrième jour d'une détresse respiratoire par maladie des membranes hyalines (obs. n° 23).

Ces neuf accouchements prématurés concernent en fait six patientes (soit une incidence de 30 %).

Les auteurs qui ont étudié des séries plus importantes (HAEMMERLI -40-) ont mis en évidence une tendance nette à la récurrence des complications obstétricales chez une même patiente au cours d'une grossesse ultérieure avec récurrence de cholestase, lorsqu'un accouchement prématuré, ou une mort in utéro..., avait déjà été observé.

QUERLEU, par exemple, rapporte, chez ELIAKIM, 17 décès sur 21 grossesses concernant quatre malades dont six avortements et trois décès néonataux chez une même malade.

Il n'existe pas de malformations foetales dans nos observations. Dans la littérature, le petit nombre de malformations notées semble n'être que de coïncidence (HAEMMERLI -40-).

7. Conduite à tenir :

=====

A. Traitement de la cholestase :

Il n'existe pas de traitement propres à la cholestase. Les thérapeutiques utilisées sont symptomatiques, essentiellement traitement du prurit, symptôme le plus gênant pour la malade.

Quatre catégories de thérapeutiques sont utilisées :

1. Les protecteurs hépatiques et le régime hépatique : (SORBITOL^R, HEBUCOL^R, PATELEN^R) qui semblent peu efficaces.
2. Les antihistaminiques sont couramment utilisés (POLARAMINE^R, THERALENE^R, SANDOSTENE^R), ils entraînent parfois un soulagement, par diminution importante du prurit (sept de nos observations).
3. Le phénobarbital a un effet calmant et peut entraîner une diminution de l'ictère par baisse de la bilirubinémie (ESPINOZA -32-).
4. Plus récemment ont été utilisés des résines échangeuses d'ions (QUESTRAN^R CUEMID^R ou SECHOLEX^R (SANSIOE-79-)).

Ces résines, administrées per os, se lient aux sels biliaires dans l'intestin, entraînant ainsi une importante élimination fécale, donc une diminution du pool des sels biliaires et par là du prurit.

On note un certain nombre d'effets secondaires : ils peuvent entraîner une stéatorrhée ou une diarrhée et une baisse de la vitamine K : la surveillance du taux de prothrombine est nécessaire en cas de traitement prolongé.

Ces résines ont été prescrites dans six de nos observations avec un effet variable, et notre courte expérience ne nous permet pas de conclure.

Les auteurs, qui les ont utilisées à une plus grande échelle, comme SAMSIÖE (74), notent d'excellents résultats sur le prurit (70 à 80 % des cas).

B. Le traitement de la menace d'accouchement prématuré :

Il doit être entrepris à la moindre menace. Dans nos observations, quatre essais de blocage du travail par le SALBUTAMOL^R, associé au repos, n'ont pas permis de juguler cette menace plus de 24 heures. (19-22-23-24).

Dans les autres cas de naissance prématurée, la dilatation était trop importante pour tenter une tocolyse.

Ce traitement doit être associé, avant la trente-sixième semaine, à la prévention de la détresse respiratoire.

C. Prévention de la détresse respiratoire :

Elle est réalisée par l'injection de glucocorticoïdes à la mère.

Nous avons observé deux accouchements prématurés à la trente-troisième et à la trente-et-unième semaine, après injection de glucocorticoïdes, les enfants n'ont pas présenté de détresse respiratoire.

Parmi les sept autres accouchements prématurés, qui n'avaient pas bénéficié de cette thérapeutique, nous avons déploré trois cas de détresse respiratoire avec maladie des membranes hyalines, ce qui souligne l'importance de cette prévention.

Chapitre VIII :

- D I S C U S S I O N -

Nous ne reprendrons pas ici toutes les données médicales et obstétricales, déjà exposées au cours de ce travail, mais parmi ces données nous discuterons les points qui nous paraissent importants.

A. L'aspect médical :

1. Etiologie :

Il nous faut souligner ici l'importance des antécédents familiaux de cholestase, ceux-ci sont retrouvés avec une extrême fréquence dans la littérature, HAEMMERLI (40), FURHOFF (36), REYES (74) etc...

Nous avons nous mêmes retrouvés trois cas d'antécédents familiaux de cholestase gravidique.

Aussi une enquête familiale s'avère-t-elle nécessaire après toute grossesse compliquée de cette affection.

2. Clinique :

Nous avons vu l'importance du prurit, celui-ci constitue, en effet, le maître symptôme de la cholestase gravidique, pour QUERLEU (71) et nombre d'auteurs, son absence doit faire rejeter le diagnostic de cholestase gravidique. Il constitue un excellent signe d'alarme, étant le plus souvent très gênant, entraînant lésions de grattage et insomnies, et son apparition, lors d'une grossesse, doit faire pratiquer immédiatement toute une série de tests biologiques pour confirmer son origine cholestatique, après avoir éliminé une autre origine dermatologique en particulier : prurigo gestationnis, ou prurit allergique ou dû à une gale, reconnaissables par leur localisation.

3. Biologie :

Nous avons vu l'importance du dosage des phosphatases alcalines, dans le diagnostic de ce syndrome rétentionnel, mais l'augmentation rencontrée au cours des grossesses normales, due au placenta, peut être source d'erreur.

Les suédois (JOHNSON, SAMSIOE, SJOVALL) utilisent, pour ce diagnostic, le dosage de la lipoprotéine X qui semble spécifique de la cholestase (que celle-ci soit intra ou extra hépatique).

Les 5'Nucléotidases, qui n'augmentent pas au cours de la grossesse non compliquée, leur origine étant uniquement hépatique, pourront donc être préférés au dosage des phosphatases alcalines, car il semble plus fiable.

Pour appuyer notre diagnostic, il faut également pratiquer les dosages sériques du cholestérol, de la bilirubine libre et conjuguée, des acides et sels biliaires, qui, nous l'avons vu, constituent d'excellents signes de cholestase.

Le taux de prothrombine doit être surveillé, en raison de sa diminution possible et ce dans deux cas : au cours de la cholestase, ou lors d'une administration prolongée de QUESTRAN^K, qui peut faire chuter ce taux. Celui-ci est d'ailleurs contrôlable par l'injection parentérale de vitamine K.

Le dernier dosage à effectuer doit être celui des transaminases sériques, dans le cadre du diagnostic différentiel, associé à la recherche de l'antigène Australia (HBs) qui permettrait de diagnostiquer en cas de positivité une hépatite virale de type B.

Ces examens doivent être répétés lors de cholestase gravidique pour surveiller l'évolution et ne pas laisser passer l'apparition de signes d'hépatite virale par exemple.

Ils permettront également de surveiller l'apparition d'une récurrence lors d'une grossesse ultérieure, et devront alors être faits systématiquement à partir du sixième mois chez des patientes ayant présenté une cholestase gravidique lors d'une grossesse précédente, même s'il n'existe aucun signe clinique ; il peut en effet exister des signes de cholestase biologique avec phosphatasémie élevée, sans signes cliniques (obs. n° 24) et le pronostic semble alors identique, mais seule une étude sur un plus grand nombre de cas permettrait d'en apporter la preuve.

4. Evolution :

Il faut surveiller la décroissance des signes rétentionnels après l'accouchement, pour ne pas laisser passer le passage à une hépatite chronique active par exemple.

Nous avons vu qu'il fallait pratiquer, dans les suites de l'accouchement, des radiographies biliaires, et ce pour deux raisons : éliminer une cholestase extra hépatique, et recherche d'une lithiase vésiculaire qui peut se trouver associée à la cholestase gravidique (VACHON -93-, FURHOFF -36-), à tel point que l'on peut soupçonner un rôle lithogène de la cholestase gravidique.

La ponction biopsie hépatique pose un problème important, faut-il la pratiquer systématiquement et si oui, quand faut-il la faire ?

PICCININO (70), après une étude de 37 observations, la considère comme indispensable au diagnostic différentiel, en comparaison avec les données biologiques qui, pour lui, ne peuvent qu'approcher le diagnostic.

HAEMMERLI (40) considère qu'elle seule peut affirmer le diagnostic sans possibilités d'erreurs.

Or, pourquoi ce diagnostic différentiel est important ? Parce que une hépatite virale a peu de chances de récidiver, alors qu'une cholestase gravidique, elle, a toutes les chances de se reproduire, et nous l'avons vu, les risques foetaux ne nous paraissent pas négligeables.

C'est pourquoi nous pensons pouvoir recommander la ponction biopsie hépatique dans les suites de l'accouchement. Il suffira d'avoir vérifié, avant de la pratiquer, le taux de prothrombine.

Elle constitue donc, pour nous, l'élément décisif du diagnostic.

Nous avons vu l'importance de la sensibilité aux oestroprogestatifs chez ces patientes, aussi faut-il insister sur le fait de mettre en place, lorsque ces femmes le désirent, une contraception par moyen mécanique, et non par oestroprogestatifs ou progestatifs de synthèse.

B. L'aspect obstétrical :

En ce qui concerne le retentissement obstétrical, il semble que l'accouchement prématuré constitue la complication principale, difficile à traiter, et conditionne le pronostic.

Nous en avons observé neuf cas sur 24 observations avec trois morts néonatales.

Les menaces traitées ont résisté au blocage de la contraction utérine.

Il est donc capital, lors de la présence d'une cholestase, de prescrire le repos et de prévenir la survenue de contractions utérines par administration de Beta-mimétiques jusqu'à ce que la maturité foetale soit suffisante.

L'administration de glycocorticoïdes accélère la maturité pulmonaire du fœtus, et rend de sérieux services dans les cas où la tocolyse pourrait échouer.

Pour les autres complications (avortement spontané, souffrance foetale au cours de la grossesse.....) les avis des auteurs sont partagés.

Il faut donc considérer l'hépatogestose comme une grossesse à risque et surveiller plus régulièrement la vitalité foetale, grâce aux procédés modernes d'investigation (monitorage, dosages hormonaux), surtout chez les patientes qui ont présenté un accident antérieur, car le risque de récurrence semble alors très élevé.

Cette surveillance doit, bien sur, être également très rigoureuse au cours de l'accouchement, mais il ne semble pas que les signes de souffrances, au cours du travail, soient plus élevés que dans la population générale.

Chapitre IX :

- P A T H O G E N I E -

Nous n'avons pas, au cours de ce travail, fait d'étude pathogénique de la C.R.G.

Aussi ne pouvons nous ici qu'en rappeler les aspects actuels :

L'étiologie de la cholestase gravidique n'est pas encore complètement connue, mais plusieurs faits permettent de souligner le rôle important joué par les hormones stéroïdes dans cette affection :

- . apparition tardive au cours du troisième trimestre de la grossesse, correspondant à l'augmentation massive des oestrogènes ;
- . corrélation entre l'ictère gravidique et "l'ictère de la pilule", tant au niveau des manifestations cliniques, que biologiques (VACHON -91-) ;
- . analogies frappantes entre le tableau de la cholestase gravidique et celui de certaines cholestases médicamenteuses dues aux stéroïdes (alkylés en C.17).

Mais si la production des oestrogènes au cours des cholestases gravidiques n'est pas augmentée par rapport aux taux observés dans la grossesse normale (ADLERCREUTZ (2) leur excrétion biliaire semble perturbée (SJOVAL -85-).

Ces modifications sont en fait secondaires à la cholestase, et il est difficile de se faire une idée de la responsabilité des oestrogènes dans le mécanisme de la cholestase.

Ces modifications semblent toutefois prouver une "hypersensibilité" hépatique aux oestrogènes particulières chez ces patientes.

L'origine génétique de la C.R.G. est possible, fondée sur la connaissance des formes familiales (REYES -74-, HAEMMERLI -40-).

L'hypothèse d'un blocage du transport des sels biliaires, au niveau de l'hépatocyte, semble la plus logique pour nombre d'auteurs. QUERLEU (71) rapporte d'ailleurs les travaux de POPPER et SCHAFFNER à ce sujet. Pour ces auteurs, le rôle des sels biliaires, dans l'excrétion de la bile par l'hépatocyte, est capital.

L'augmentation des sels mono hydroxylés dans les cholestases provoqueraient la cholestase par leur incapacité à former des micelles.

L'accumulation de ces sels serait due à un déficit de l'hydroxylation au niveau cellulaire, d'origine enzymatique.

Or ce système enzymatique est le même que celui utilisé par les oestrogènes et certains médicaments pour leur détoxification. QUERLEU y voit là un argument en faveur d'un mécanisme de compétition entre les oestrogènes, les sels biliaires et certains médicaments pouvant être à l'origine de la cholestase.

- C O N C L U S I O N S -

Nous avons réuni, pour cette étude, les dossiers de 19 patientes ayant présenté une cholestase gravidique entre 1972 et 1975, suivies par le Service d'Obstétrique de l'Hôpital Edouard Herriot à LYON (Pr. MAGNIN).

Nous avons utilisé pour l'appréciation des différents paramètres obstétricaux de nos patientes, une population témoin constituée par les parturientes de l'année 1975 (grâce à un dossier informatique traitant tous les accouchements de cette année).

En outre, nous avons comparé les aspects médicaux et obstétricaux de nos observations aux données de la littérature sur ce sujet.

. L'aspect médical nous permet d'insister sur les points suivants :

- Fréquence élevée des antécédents familiaux de cholestase à rechercher systématiquement.
- Importance de la précision et de la précocité du diagnostic afin de différencier cette affection des autres formes d'ictères gravidiques :
 - . par les méthodes biologiques : avec notamment dosage sérique des phosphatases alcalines, de la 5'Nucléotidase, de la bilirubine libre et conjuguée, du cholestérol, des acides biliaires, des transaminases, et recherche de l'antigène Australia ;
 - . par les autres examens paracliniques : radiographie simple de l'hypocondre droit au cours du troisième trimestre de la grossesse, ponction biopsie hépatique et clichés biliaires après l'accouchement.
- Nécessité de vérifier la disparition des signes cliniques et biologiques de cholestase après l'accouchement.

. L'aspect obstétrical met en évidence un nombre relativement élevé d'accouchements prématurés et de décès néo-nataux dans nos observations, ce qui nous amène à considérer ces grossesses comme étant à haut risque. Une surveillance rigoureuse est donc nécessaire chez les patientes présentant une cholestase gravidique, ou en ayant présenté dans leurs antécédents (surveillance médicale

par répétition des examens biologiques. Surveillance obstétricale afin de dépister la souffrance foetale pendant la grossesse et l'accouchement, essentiellement par le monitoring, associé au moment de l'accouchement à l'étude des gaz du sang foetal par la méthode de Saling).

D'autre part, il faut prévenir la survenue d'accouchements prématurés par le repos et l'administration de produits inhibant la contraction utérine jusqu'à maturité foetale suffisante (L/S sup. à 2 ou P/S sup. à 4). La maladie des membranes hyalines peut être prévenue par administration de gluco-corticoïdes à la mère.

Notre travail n'avait pas de visée pathogénique, mais il semble bien que seule une étude plus précise de la physiopathologie de cette maladie pourra déboucher sur une attitude curative et préventive que l'on peut espérer plus efficace.

Le Directeur de l'Unité
ALEXIS-CARREL

Pr. R. MORNE

Le Président de la Thèse :

Pr. R. BRETTE

Vu et Permis d'imprimer,

LYON, le 7 Novembre 1977

Le Président de l'Université Claude Bernard : Pr. D. GERMAIN

Chapitre XI :

- B I B L I O G R A P H I E -

1. ADLERCREUTZ H. - SVANBORG A. - ANBERG A.
Recurrent jaundice of pregnancy
I) A clinical and ultrastructural study
Amer. J. Med. 42 (3) 335-340, Mars 67
2. ADLERCREUTZ H. -SVANBORG A. - ANBERG A.
II) A study of the oestrogens and their conjugation in late pregnancy.
Amer. J. Med. 42 (3) 341-347, Mars 67
3. BACK P. - SJOVALL K and SJOVALL J.
Monohydroxy bile acids in plasma in intrahepatic cholestasis of pregnancy.
Identification by computerized gaz chromatography-masse-spectrometry.
Med. Biol. 52, 31-38, 1974
4. BELLET P.
Ictère et grossesse.
Thèse Médecine Lille 1973
5. BERTHELO P.
Foie et voies biliaires normaux.
Sécrétion biliaire.
Cah. Int. Med. Gastro-entérologie. VIII (18) p.25-29, 1971
6. BERTHELOT P. - DHUMEAUX D.
Foie et voies biliaires pathologiques.
Physiopathologie.
Cah. Int. Med. Gastro-entérologie. IX (19) p.54-64, 1971
7. BERTRAND L. - MICHEL H. - DORST V. - ARNIHAC C.
L'hépatose cholestatique de la grossesse (à propos de 12 cas).
J. Med. Montpellier, 6, 59-64, 1971

8. BLANC B. - LAFON M. - OLMER M. - PIANA L. - SUDAN J.P. et OLIVIER G.
Quatre observations d'ictère récidivant de la grossesse.
Bull. Fed. Soc. Gyn. Obst. L. Franc., 21, 190-194, avril-mai 1969
9. CANINO V. - GIACARDI A. - BALANZINO F.
Osservazioni anatomo-cliniche sulla coletitiasi post gravidica.
Minerva Gastroenterol. 21 (I) 13-20, Jan. Mars. 1975
10. CAROLI J. - CHEVREL B. - RAUTUREAU M. - LEMONNIER F. - LEVY V.G. - HECHT Y.
A propos des anomalies biologiques et histologiques liées aux
contraceptifs oraux.
Path. Bio. 16 (21-22) 935-942, 1968
11. CHAMBAZ E.M.
L'unité foeto-placentaire.
Cah. Int. Med. Gynécologie-obstétrique VII (161) p.85-92, 1976
12. CHATAING B.
La bilirubine et son métabolisme.
Données physiopathologiques.
Applications cliniques.
Cah. Med. Lyonnais 47 (39) p.4551-57, déc.1971
13. CHEVREL B. - CAROLI J.
Les ictères gravidiques.
Vie Méd. 50, 949-962, 1969
14. CEDARD L.
Surveillance biologique de la grossesse.
Cah. Int. Med. Gynécologie-obstétrique VII (161) plot 116, 1976
15. CLINCH J. - TINDALL V.R.
Effect of oestrogens and progestogens on liver function in
the puerperium.
Brit. Med. J.1, 602-605, 1969
16. CREZE J. - FONTY P.
A propos du prurit de la grossesse : quelques nouvelles observations.
Bull. Fed. Soc. Gyn. Obst. L. Franc. 23, 87-89, Jan-Mars 1971
17. CREZE J. - FONTY P.
Traitement du prurit gravidique par la cholestyramine.
Bull. Fed. Soc. Gyn. Obst. L. Franc. 21, 555-556, Nov-Déc. 1969
18. DAVID D. - GARDA E. - SERRA E. - SANESI A.
Prurito con o senza ittero da colostasi intraepatica ricorrente
benigna della gravidanza.
Minerva Gastroenterol. 21 (3) 139-154, Oct.1975

19. DELLA TORRE L. - GRASSI G.
Itteri in gravidanza.
Ann. Ost. Gin. Med. Perin 96 (I), 49-67, 1975

20. DELORD P. - BELBEOCH P. - TAINGUY Y.
A propos d'un cas de prurit gravidique.
Bull. Fed. Soc. Gyn. Obst. L. Franc. 23, 89-91, janvier-mars 1971

21. DE PAGTER A.G.F. - VAN BERGE HENEGOUWEN G.P. - TEN BOKKEL HUININK J.A. - BRANDT K.H.
Familial benign recurrent intrahepatic cholestasis.
Interrelation with intrahepatic cholestasis of pregnancy and from oral contraceptives.
Gastroenterology J. 71, (2), 202-207, 1976

22. DEWHURST C.J.
Jaundice of pregnancy.
Brit. Med. J. 4, 499-500, Jan. 1968

23. DRILL V.A.
Benign cholestasis jaundice of pregnancy and benign cholestasis jaundice from oral contraceptives.
Amer. J. Obstet. Gynecol. 119, 165-174, 1974

24. DUGOIS P. - AMBLARD P.
Le prurit de la grossesse.
Rev. Fr. Gyn. Obst. 66 (10), 589-593, Oct. 1971

25. DUMONT M.
Les ictères au cours de la grossesse.
Lyon Med. II, 801-815, Mars 1967

26. DUMONT M. - DUBERNARD P.M. - BARTHOLIN P.
Le prurit gravidique, à propos d'une observation d'ictère cholestatique.
Bull. Fed. Soc. Gyn. Obst. L. Fran. 23, 311, Juin-Août 1971

27. DUMONT M. - KARO G. - CHAMBONNET R.
Ictère cholestatique par oestroprogestatif ayant précédé un ictère cholestatique gravidique.
Bull. Fed. Soc. Gyn. Obst. L. Fran. 23, 466-467, Sept-Oct. 1971

28. Editorial
Itching in pregnancy.
Brit. Med. J. 3, 608, Sept. 1975

29. ELLIOTT A. - HENDRY J.
Cholestatic jaundice complicating pregnancy, recurrence after norethynodrel with ethynil estradiol (Enovid^r).
Canad. Med. Ass. J. 92, 344-345, Feb. 1965

30. ESCOFFIER G.
Ictère gravidique récidivant.
Thèse Médecine Marseille 1970

31. ESPIARD D. (née CIGNACO)
Cholestase intrahépatique gravidique récidivante.
Thèse Médecine Lyon 1967

32. ESPINOZA J. - BARNAFI L. - SCHNAIDT E.
The effect of phenobarbital on intrahepatic cholestasis of pregnancy.
Am. J. Obst. Gynecol. 119, 234-238, May 1975

33. FINARDI G. - GASTALDI F. - BERGAMASCHI P.
Contributo alla cognoscenza dell ittero colostatico recorrente benigno della gravidanza.
Fegato, 16, 419-436, 1970

34. FREXINOS J. - ARANY Y.
Les ictères propres à la grossesse.
Arch. Fr. Mal. App. Dig. 63 (8), 651-662, 1974

35. FRIEDLAENDER P. - OSLER M.
Icterus and pregnancy.
Am. J. Obstet. Gynecol. 97, 894-900, April 1967

36. FURHOFF A.K. - HELLSTROM K.
Jaundice in pregnancy.
A follow-up study of women originally reported by L. THORLING.
Acta Med. Scand. 193, 259-266, 1973

37. FURHOFF A.K.
Itching in pregnancy.
A 15-Year follow-up study.
Acta Med. Scand. 196 (5), 403-410, 1974

38. GAGNAIRE J.C.
Ictère cholestatique récidivant de la grossesse.
Cah. Med. Lyonnais I (3), 184-185, Sept. 1975

39. GADRAT J. - RIGET A. - SUDUCA P. - RUMEAU J.L. - NADRIGNY M. - FREXINOS J.
Hépatite chronique et grossesse. A propos de deux observations familiales.
Arch. Fr. Mal. App. Dig. 60, 494-495, 1971

40. HAEMMERLI U.P.
Jaundice during pregnancy.
(With special emphasis on recurrent jaundice during pregnancy and its differential diagnosis).
Acta. Med. Scand. 179 (sup.444) 44-111, 1966

41. HECHT Y. - GODEAU P. - CAROLI J. - CHEVREL B.
Cholostase récurrente chez deux soeurs.
Pres. Med. 76, 2093-2096, Nov.1968

42. HILLEMAND B.
Les ictères gravidiques.
Sem. Hop. 45 (24) 1703-1704, Mai 1969

43. HOFFMANN W. - KUHN W.
Ikterus und schwangerschaft.
Z. Geburstsh. Perinat. 180, 1-20, 1976

44. HOLDEN T.E. - SHERLINE D.M.
Hepatitis and hepatic failure in pregnancy.
Obst. Gynec. 40, 586-593, Oct. 1973

45. HYTTEN F.E. - LIND T.
Paramètres biologiques de la grossesse.
Lab. Ciba-Geigy 1974

46. INGWEN G.
Contribution à l'étude de l'ictère et grossesse.
Thèse Médecine Lyon 1970

47. JONG S. - GASTILLO N. - CHAKRABARTY D. - BENJAMIN F.
Recurrent jaundice of pregnancy.
N-Y, State. Med. 75 (13) 2412-2415, Nov.1975

48. JOHNSON P. - SAMSIOE G. - GUSTAFSON A.
Studies in cholestasis of pregnancy.
I) Clinical aspects and liver function tests.
Acta Obstet. Gynec. Scand. 54, 77-84, 1975

49. JOHNSON P. - SAMSIOE E. - GUSTAFSON A.
Studies in cholestasis of pregnancy.
II) Serum lipids and lipoproteins.
Acta Obstét. Gynec. Scand. 54, 105-111, 1975

50. JOHNSON P.
Studies in cholestasis of pregnancy.
IV) Serum lipids and lipoproteins in relation to duration
of symptoms and severity of disease.
Acta Obstet. Gynec. Scand. 54, 307-313, 1975

51. KATER R.M.H. - MISTILIS S.P.
Obstetric cholestasis and pruritus of pregnancy.
Med. J. Australia. 54, 638-640, 1967

52. KHATIB Y.
Les ictères de la grossesse récidivants.
Thèse Médecine Alger 1967

53. KING M.J. - KERRING J.F.Jr.
Recurrent idiopathic jaundice of pregnancy.
New-Engl. J. Med. 268, 1180-1182, 1963

54. KREJS G.J. - BLUM A.L.
La cholestase intrahépatique au cours de la grossesse.
Cahiers Médecine. Fr. 15 (14) 891-895, 1974

55. LAATIKAINEN T.J.
Fetal bile acid levels in pregnancy complicated by maternal
intrahepatic cholestasis.
Am. J. Obstet. Gynec. 122 (7), 852, Aug.1975

56. LAISNEY J.P.
Ictère gravidique récidivant (à propos de deux cas).
Thèse Médecine 1975

57. LANSAC J. - BETHOUX R. - MERED B. - SALLE B.
La maturité pulmonaire foetale par l'étude du rapport lécithine/
sphingomyéline et le test de Cléments dans le liquide amniotique.
Cah. Med. Lyonnais 50 (19) 1609-1614, 1974

58. LARCAN A. - RAUBER G. - CALAMAI M. - HEVILLY M.C.
Les ictères de la grossesse (à propos de 5 observations).
Ann. Med. Nancy, 9, 21-30, Janv.1970

59. LAROCHE C. - CAQUET R. - GREGOIRE J.
Ictère et grossesse.
Entretiens de Bichat (Med), 1967, 381-388

60. LEVRAT M. - DESCOS L. - PASQUIER J. - PHELIP M.
Ictère gravidique récidivant (à propos de 2 cas).
Lyon Med. 99, 443-456, Sept.1968

61. LEVY C.
Les ictères de la grossesse.
Vie Med. 48, 1227-1238, Oct.1967
62. LEVY V.G. - BEREZIAT G.
Les acides biliaires dans la cholestase récidivante bénigne.
Nouv. Presse. Med. Fr. 4 (36) 2599-2600, 1975
63. LEWIN D. - SADOUL G.
Cholecystite et grossesse.
Gaz. Med. de France, 80 (19) 3195-3202, 1973
64. LHONNEUX C. - BARBIER P.
Ictère et grossesse.
Acta Gastroenterol. Belg. 37 (12) 1974
65. LOUISETTO P. - ACTIS C.G. - BIARESE V.
La colestasi intraepatica ricorrente benigna.
Sindrome di Summerskill-Walshe.
Min. Med. 66 (88) 4730-4775, 1975
66. MAGNIN P. - NAUDIN E.P. - THOULON J.M.
Radiodiagnostic obstétrical.
Expansion scientifique (1 volu) 2ème édition, PARIS 1975
67. MEDLINE A. - PTAK T. - GRYFE A. - BLENKINSOP B.
Pruritus of pregnancy and jaundice induced by oral contraceptives.
Amer. J. Gastroenterol. 65 (2) 156-159, Fev.1976
68. PARIS J.C.
Cholestase récurrente bénigne.
Lille Med. 19 (9) 961-967, Nov.1974
69. PERREAU P.
L'ictère cholostatique récidivant de la grossesse.
Dans "Les ictères".
Act. Hep. Gastroenterol. Hôtel-Dieul, Masson & Cie, 224-239, 1962
70. PICCININO F. - MANZILLO G. - SAGNELLI E.
The differential diagnosis between intrahepatic cholestasis
jaundice and viral jaundice during pregnancy.
Acta Gastroenterol. Stuttg. 22 (3) 144-150, 1975
71. QUERLEU D.
Hyperbilirubinémie et ictère pendant la grossesse.
Thèse Médecine Lille 1973

72. RAUTUREAU J. - COSTE T. - GOUFFIER E.
Les acides biliaires et la cholestase.
Med. Chir. Dig. 5, 189-194, 1976

73. REID R. - IVEY K.J.
Fetal complications of obstetric cholestasis.
Brit. Med. J.I. 870-872, 1976

74. REYES H. - RIBALTA J. - GONZALES M. - KATZ R.
Idiopathic cholestasis of pregnancy in two chilean families.
Rev. Med. Chil. 102 (12), 913-917, 1974

75. REYES H. - RIBALTA J. - GONZALEZ-CERON M.
Idiopathic cholestasis of pregnancy in a large kindred.
Gut. 17 (9) 709-713, 1976

76. RIO M. - TOULOUSE R. - LE GOUGUEC C. - LAGADEC J.C. - FEUILLU A.
Remarques à propos de trois ictères au cours de la grossesse.
Rev. Franc. Gynec. Obstet. 67, 545-551, Oct.1972

77. RITLAND S.
The abnormal lipoprotein of cholestasis : lipoprotein-X.
Scand. J. Gastroenterol. 10 (8), 785-789, 1975

78. ROUQUES L.
Les ictères gravidiques.
Presse Med. 77, p.1053, Jan.1969

79. SALUSSOLA J.P.
La céphalométrie foetale par échographie ultrasonique.
A propos de 314 mesures.
Thèse Lyon, 1972

80. SAMSIOE G.
Aspects of the pathogenesis of cholestasis of pregnancy with
reference to the serum lipid abnormalities.
Scand. J. Gastroenterol. 10 (I) 1-4, 1975

81. SAMSIOE G. - JOHNSON P. - GUFTAFSON A.
Treatment of pruritus in cholestasis of pregnancy with a new anion
exchange resin (Secholex^R).
Acta Obst. Gynec. Scand. 54, 333-340, 1975

82. SAMSIOE G. - SVENDSEN P. - JOHNSON P. - GUSTAFSON A.
 Studies in cholestasis of pregnancy.
 Gallbladder disease. Liver function tests. Serum lipids and fatty acid composition of serum lecithin in the non-pregnant state.
 Acta Obstet. Gynec. Scand. 54 : 417-423, 1975

83. SAMSIOE G.
 Serum lipids and fatty acid composition of serum lecithin in the non-pregnant state in patients with previous cholestasis of pregnancy.
 Acta Obst. Gynec. Scand. 55, 1-6, 1976

84. SHERLOCK S.
 Diseases of the liver and biliary system.
 Blackwell, Oxford 1975, p.573-574

85. SJOVALL J. - SJOVALL K.
 Serum bile acid levels in pregnancy with pruritus.
 Clin. Chim. Acta. 13, 207-211, 1976

86. SJOVALL J. - SJOVALL K.
 Steroid sulphates in plasma from pregnant women with pruritus and elevated plasma bile acid levels.
 Ann. Clin. Res. 2, 321-338, 1970

87. THOMPSON R.P.H. - WILLIAMS R.
 Contraception with chloradinone acetate in woman with previous contraceptive jaundice.
 Brit. Med. J. I, 152, 1970

88. THULIN K.E. - NERMARK J.
 Seven cases of jaundice in women taking an oral contraceptive anovlar.
 Brit. Med. J. I, 584-586, 1966

89. TRAISSAC F.J. - BERAUD C. - PACCALIN J. - BROUQUET J.
 L'ictère gravidique récidivant.
 Presse Med. 71, 2697-2700, 1963

90. VACHON A. - TETE R. - NOTTER A. - GAUTHIER J. - PHELIP E.
 De l'ictère de la grossesse à l'ictère de la pilule.
 Med. Int. 4 (11) 781-795, 1969

91. VACHON A. - TETE R. - BARTHE J. - KRESSMANN P. - RAFFIER A.
 L'ictère cholestatique bénin récidivant idiopathique : syndrome de Summerskill.
 Lyon Med. 227 (4), 303-309, 1972

92. VACHON A. - BARTHE J.
Les sels biliaires : données physiologiques et physiopathologiques récentes.
I) Métabolisme des acides et des sels biliaires.
Cah. Med. 50 (26), 2155-2159, 1974
II) Mécanismes régulateurs de la sécrétion des sels biliaires.
Cah. Med. L. 50 (29), 2289-2294, 1974
93. VACHON A. - BOYER J.D. - EURLY F.
Lithiases biliaires au cours des cholestases gravidiques.
Nouv. Presse Med. 6 (9), 756, Mars 1977
94. VACHON A. - TISSOT-FAVRE A. - BOYER J.D. et Mme LE GARREC S.
De la cholestase de la grossesse et par oestroprogestatifs à la cirrhose biliaire primitive.
Lyon Méd., 237 (11) 867-869, 1977
95. VAN BERGE HENEGOUWEN G.P. - BRANDT K.H. - DE PAGTER A.G.F.
Is an acute disturbance in hepatic transport of bile-acids the primary cause of cholestasis in benign recurrent intrahepatic cholestasis.
Lancet 7869, 1249-1251, 1975
96. VENTURA E. - ZENEROLI M.L. - ROCCHI E.
Colestasi in gravidanza.
Fegato. 20 (4), 331-347, 1975
97. VOIROL M. - CHEVENARD P. - MAGNENAT P.
Ictères des oestroprogestatifs.
Med. Chir. Dig. 5, 245-247, 1976
98. WAREMBOURG H. - JAILLARD J. - DELOMEZ M.
A propos d'un cas d'ictère gravidique récidivant.
Lille Med. 10, 497-498, 1965
99. WILLOUGHBY H.W. - DESJARDINS P.D. - LEE T.K. - WOOD N.
Contribution of maternal hyperbilirubinemia to amniotic fluid pigmentation.
Amer. J. Obstet. Gynecol. 115, 11-16, Jan.1973
100. YLOSTALO P. - TUDERMAN L. - KUUTTI E.R. - JARVINEN P.A.
Amino acid composition of amniotic fluid in intrahepatic cholestasis of pregnancy, pre eclampsia and rhesus incompatibility.
Br. J. Obstet. Gynecol. 82 (10), 786-789, 1975
